Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

VERHALTEN VON FUMARAT, MALAT UND DER MALATDEHYDROGENASE NACH TIEREXPERIMENTELLER VERBRENNUNG MIT 100° C UND 250° C

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KARL–MARTIN RÖSCH
aus Ohmden

1978

Aus dem Zentralinstitut für Anaesthesiologie
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. R. Schorer
und der Chirurgischen Klinik und Poliklinik
der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

VERHALTEN VON FUMARAT, MALAT UND DER MALATDEHYDROGENASE NACH TIEREXPERIMENTELLER VERBRENNUNG MIT 100° C UND 250° C

INAUGURAL–DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

dem Fachbereich Klinische Medizin
der Eberhard–Karls–Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
KARL–MARTIN RÖSCH
aus Ohmden

1978

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. H.–E. Hoffmeister
1. Berichterstatter: Professor Dr. W. Heller
(Professor Dr. R. Schorer)
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. B. Domres
(Professor Dr. L. Kosiowski)

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I	EINLEITUNG	1
II	MIKROZIRKULATORISCHE VERÄNDERUNGEN IM VERBRENNUNGSSCHOCK	4
III	BEMERKUNGEN ÜBER DEN CITRONENSÄURECYCLUS	12
IV	EXPERIMENTELLER TEIL	22
	A Material und Methoden	22
	1. Versuchstiere	22
	2. Methoden	22
	a Gerät zur Erzeugung standardisierter Verbrennungen	22
	b Versuchsablauf	23
	c Blutentnahme	25
	d Berechnung der Körperoberfläche	27
	e Labormethoden	28
	aa Bestimmung von Fumarat und Malat	28
	bb Bestimmung der Volumenaktivität der Malatdehydrogenase im Serum	30
	B Statistik	32
	Ziel der Anwendung statistischer Tests	33
	C Ergebnisse	35
	1. Vorbemerkungen	35
	2. Substanzen des Krebscyclus	36

a Fumarat 36

b Malat 39

c Malatdehydrogenase 41

3. Graphische Darstellung der Ergebnisse 43

V DISKUSSION 46

A Allgemeines 46

B Ursachen von Konzentrationsänderungen nach Trauma 47

C Hormonbedingte Stoffwechselveränderungen und andere Verbrennungsfolgen 49

D Malatdehydrogenase 60

E Infektionsgefahr und Toxinwirkung 63

F Zur Frage der Prognose unserer Tiere 64

G Zum Problem der Streuung unserer Versuchsergebnisse 65

H Therapie 67

I Bemerkungen zur Letalität 69

VI ZUSAMMENFASSUNG 71

VII TABELLEN 73

VIII LITERATURVERZEICHNIS 85

I EINLEITUNG

Die Verbrennungskrankheit ist bis heute trotz intensiver Forschungsarbeit ein noch nicht völlig verstandenes Phänomen geblieben. Die Ansichten der verschiedenen Arbeitsgruppen über die letztendlichen Ursachen und deren Gewichtung gehen stark auseinander. Es gibt Untersucher, die den Verbrennungsschock und seine deletären Folgen ganz in den Vordergrund stellen, und die mit der Verbesserung der Infusionstherapie erzielten Erfolge geben ihnen teilweise recht. Man darf darüber aber nicht vergessen, daß die Letalität bei Verbrennungen von 50% der Körperoberfläche immer noch 80% beträgt. Es kann also der Schock nicht die einzige Ursache sein. Diese Ansicht vertreten auch jene, die sich mit Entstehung, Isolierung und Testung von in den geschädigten Geweben (vor allem in der Haut) entstandenen toxischen Produkten befassen. Ebenfalls von Bedeutung für den Ausgang der Krankheit sind die Stoffwechselveränderungen, seien sie nun primärer Natur oder sekundärer, z.B. als Folge des Schocks. Nicht vernachlässigt werden sollten der immunologische Aspekt des Problems sowie die Komplikationen durch Infektionen.

Ein Teil der Untersuchungen in der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen befaßt sich mit den Veränderungen des Stoffwechsels nach einem thermischen Trauma. Die

Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist es, die Intermediärprodukte Fumarat und Malat und das Enzym Malatdehydrogenase (MDH) des Citronensäurecyclus nach standartisierten Hautverbrennungen an Ratten im Blut bzw. Serum zu verfolgen. Dieser Cyclus stellt die Zentrale des Energiestoffwechsels dar. Von seiner Untersuchung erhofft man sich Auskunft darüber, ob bei dieser Art des Traumas spezifische Änderungen festzustellen sind, die eventuell therapeutisch angegangen werden könnten.

Diese Arbeit steht im Rahmen eines Teams, dessen Aufgabe es u. a. ist, sowohl im Blut als auch in verschiedenen Organgeweben den Kohlenhydrat-, Fett- und Energiestoffwechsel nach experimentellem Verbrennungstrauma zu untersuchen.

Eine erhebliche Schwierigkeit stellte die möglichst effektive Verwendung des Blutes der Versuchstiere dar. Da die Untersuchung aller Cyclusschritte und -enzyme zwar wünschenswert, jedoch zu umfangreich gewesen wäre, andererseits aber die verfügbare Blutmenge von rund 6 ml pro Tier im allgemeinen für die Bestimmung von 7 Parametern ausreichte, wurde das Blut aus einer Versuchsreihe von 327 Tieren durch zwei Untersucher (RÖSCH / POLLERT 54) aufgearbeitet. Die relativ große Zahl der Versuchstiere ermöglicht eine statistisch fundierte Aussage. Von diesem

Vorgehen versprachen wir uns einen ausreichenden Überblick über die Funktion des Citronensäurecyclus bei Verbrennungen. Die Ergebnisse der Untersuchungen von Citrat, Isocitrat, alpha-Ketoglutarat und Isocitratdehydrogenase (ICDH) durch B. POLLERT (54) werden bei der Diskussion der eigenen Ergebnisse zum Verständnis der Veränderungen im Cyclus unerlässlich sein.

11 MIKROZIRKULATORISCHE VERÄNDERUNGEN IM VERBRENNUNGSSCHOCK

Da der Schock bei Verbrennungen sowohl für die Stoffwechselveränderungen als auch für die akute Lebensbedrohung von eminenter Bedeutung ist, sollen in diesem Kapitel kurz seine Ursachen und Folgen dargelegt werden. Vorher soll jedoch gesagt werden, daß die zitierten Autoren keineswegs alle nur den Verbrennungsschock betrachtet haben, und daß davor gewarnt werden muß, die bei Untersuchungen von Schockarten verschiedener Genese gewonnenen Erkenntnisse kritiklos und uneingeschränkt auf die Verhältnisse bei Verbrennungen zu beziehen. Es gibt Untersucher (47), die meinen, es existierten praktisch keine Unterschiede. Diesen stehen aber andere gegenüber (66), die sehr wohl differenzieren.

Die Ursache des Schocks in unseren Versuchen ist die Hautverbrennung bei Temperaturen von 100° C und 250° C. Es soll deshalb zuerst die Haut betrachtet werden. Man könnte vermuten, die einzige Veränderung bei diesen Temperaturen in bezug auf die Mikrozirkulation im Verbrennungsgebiet sei die komplette Stase in sämtlichen Hautgefäßen durch Hitzekoagulation und Nekrose. Das trifft für 250° C sicher zu, da ZIEGLER (79) bei Verbrennungen über 70° C eine Koagulation des Gewebes fand. Bei 100° C bleiben die Temperaturen in den tieferen Hautschichten aber unter

diesem Wert (25), ebenso in den an den Stempel angrenzenden Hautarealen. Man muß also davon ausgehen, daß bei 100°C ein großer Teil der geschädigten Haut bei guten Kreislaufbedingungen nicht für immer vom Blutdurchfluß ausgeschlossen bleibt. Bei 250° C dagegen trifft das nur für einen Hautring außerhalb des unter dem Stempel gelegenen Gebietes zu.

Das durch die Verbrennung auftretende Ödem beruht auf Schädigung der Zellmembran (5). Eine der Ursachen sind freigesetzte lysosomale Enzyme (40, 62). Dadurch werden die Ionenverteilungen gestört, Natrium dringt zusammen mit Wasser als isotone Lösung vom extrazellulären in den intrazellulären Raum ein. In schwer geschädigten Zellen kommt noch der Austausch von Zellkalium gegen Natrium hinzu. Es ist also der Gesamtbetrag des in die Zelle aufgenommenen Natriums größer als der des Wassers. Das sollte auch die Therapie berücksichtigen, indem sie mehr Natrium als Wasser, d.h. eine hypertone Flüssigkeit substituiert (30).

Durch die genannten Vorgänge wird erstens der Extrazellulärraum hypoton (Natriumverarmung) und zweitens das gesamte extrazelluläre Volumen vermindert. Es folgt deshalb eine Wasseraufnahme der nicht geschädigten Zellen, auch der Erythrozyten. So werden zwar die Eigenschaften

der extrazellulären Flüssigkeit wiederhergestellt, nicht jedoch ihr Volumen.

Das Ergebnis dieser komplizierten von FOX (30) beschriebenen Ionenverschiebungen ist also eine Blutvolumenverminderung und eine Steigerung des Hämatokrit. Die Hyperkaliämie infolge Kaliumaustritts aus geschädigten Zellen stellt eine zusätzliche Gefährdung für das Herz dar, das aufgrund des Volumenmangels ohnehin schon tachykard ist.

Zur weiteren Verminderung des intravasalen Volumens tragen auch Histamin, proteolytische Enzyme und Polypeptide bei, die durch die Verbrennung freigesetzt werden, indem sie die Gefäßendothelien angreifen und damit zusätzlichen Flüssigkeitsaustritt ermöglichen (3, 9, 40, 45). Proteolytische Enzyme zerstören nach KOSLOWSKI (45) den die Kapillaren auskleidenden dünnen Fibrinfilm und erhöhen so die Permeabilität. Eine andere Ursache des Wassereinstroms in die verbrannte Haut ist in der Entstehung von Proteinspaltprodukten zu suchen, weil durch sie die Osmolarität ansteigt (2, 45, 46).

Es ist interessant, daß auch in von der verletzten Stelle weit entfernt gelegenen Gefäßen eine Permeabilitätserhöhung auftritt. Sie ist bedingt durch die Wirkung der oben genannten Substanzen, noch unterstützt durch andere

break-down-products, welche aus zerstörten Zellen schnell in die Zirkulation gelangt sind (2, 33). Auch soll eine "Porenvergrößerung" in den Gefäßendothelien mit nachfolgendem Wasser- und Albuminverlust nach Verbrennungen auftreten (3).

Dieser durch die beschriebenen Mechanismen bedingte erhebliche Flüssigkeitsverlust in den Extravasalraum (Schockmaximum nach ZIEGLER (79) und eigenen Erfahrungen nach einer Stunde) veranlaßt den Organismus zu Gegenmaßnahmen. Nach SCHUMER (70) wird durch Irritation chemobarometrischer Sensoren, welche auf Sauerstoff-, Kohlendioxidkonzentration und Druckabfall ansprechen, die Hypophyse stimuliert. Daraus resultiert dann die Freisetzung von Antidiuretischem Hormon, Aldosteron-Stimulating Hormon (ASH) und Adrenocorticotropem Hormon (ACTH).

Das ASH führt zu einer Aldosteronausschüttung und damit zu einer Natriumretention in der Niere. ADH erhöht am Tubulus die Wasserrückresorption. Beides zielt darauf ab, das Blutvolumen zu normalisieren; die Effektivität ist aber wegen der Kreislaufzentralisation mit mangelhafter Nierendurchblutung fraglich. Am wichtigsten für das weitere Geschehen ist zweifellos die ACTH-bedingte Katecholaminausschüttung aus der Nebenniere. Sie bewirkt in allen nicht primär lebenswichtigen Organen (Haut, Muskel

u.a.) eine starke Vasokonstriktion (Kreislaufzentralisation) (12, 13, 34) und ermöglicht so, zumindest für einen bestimmten Zeitabschnitt, das Überleben. Allerdings stellt die Vasokonstriktion eine der Ursachen der im folgenden zu beschreibenden Störungen in den kleinen Gefäßen dar. Sie bewirkt nämlich eine Minderversorgung der Gewebe mit arteriellem Blut. Der resultierende Sauerstoffmangel führt bald zur Azidose. Die sauren Metaboliten veranlassen über im einzelnen nicht vollständig bekannte Mechanismen eine Dilatation der verengten Gefäße und eine Eröffnung aller vorhandenen Kapillaren (34). Es erfolgt eine Vasodilatation eventuell auch noch dadurch, daß die Gefäßmuskulatur nach einer gewissen Zeit refraktär wird für Katecholamine. Beachtenswert scheint mir ebenfalls das Ergebnis von POPENENKOVA (55), der eine Stunde nach Verbrennungen kein Noradrenalin mehr in der Nebenniere und einen scharfen Abfall der Adrenalinsynthese im selben Organ fand. Eine Folge davon wäre die Vasodilatation.

Die Kapazitätsvergrößerung des Gefäßbettes zusammen mit der ohnehin schon durch das Ödem reduzierten Blutmenge lassen den Blutdruck auf sehr niedrige Werte abfallen. In den Kapillaren kommt es zur Geldrollenbildung (sludge) der Erythrocyten (66), die unter dem Einfluß der anfangs erhöht gewesenen Katecholamine und der Wasseraufnahme

(11) Kugelform angenommen haben, wodurch ihre Fließfähigkeit beeinträchtigt wird. Viele Erythrocyten fallen allerdings auch der Hämolyse zum Opfer, sei es durch direkte Hitzeschädigung, durch Elektrolytveränderungen oder durch proteolytische Enzyme (12, 34, 66, 78).

Die durch den niedrigen Druck bedingte verminderte Fließgeschwindigkeit, noch unterstützt durch Endothelzellschwellungen und -schädigungen, führt zur irreversiblen Phase des Schocks, wenn keine Therapie einsetzt. Sie begünstigt die Thrombozytenaggregation durch Oberflächenkontakt und die Erythrozytenanlagerungen an die schon vorgeschädigten Endothelien mit nachfolgender ADP-Freisetzung aus diesen Erythrozyten (13), II), was wiederum die Plättchenaggregation fördert.

Nach übereinstimmenden Befunden von verschiedenen Untersuchern (30, 33, 34, 80) werden aus geschädigtem Gewebe, seien es nun Erythrozyten, Hautzellen, Gefäßendothelien oder Bindegewebszellen, Substanzen mit thromboplastischen Eigenschaften freigesetzt. Auf diesen Wegen kommt die disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIG) in Gang. Der weitere Verlauf führt über die Thrombinaktivierung durch die vielen Produkte mit Thromboplastinwirkung zur Bildung von Fibrinpolymeren, in die zelluläre Blutbestandteile eingelagert werden (33). Es sind damit rote Thromben

entstanden. Diese stellen zusammen mit weißen Thromben (= Plättchenaggregate), Fibringerinnseln, Erythrozytenaggregaten und Zelltrümmern die Ursache für die Stase in den Arteriolen, Kapillaren und Venolen dar.

Die Sauerstoffversorgung in den Arealen mit verstopften Gefäßen bricht völlig zusammen, der Organismus muß von der aeroben Verwertung der Brennstoffe auf die anaerobe Glycolyse umschalten. Das bedeutet eine weitere Verstärkung der Azidose, die sich bereits durch die anfängliche Vasokonstriktion anbahnte. Die Tücke dieser Gewebsansäuerung besteht darin, daß sie im Gewebe lokalisiert bleibt, weil ein Abtransport der Stoffwechselprodukte auf dem Blutwege wegen der Stase nicht mehr möglich ist. Die Azidose kann folglich sehr viel stärker sein, als man nach der Untersuchung von Blut aus relativ großen Gefäßen vermuten würde. BRANEMARK (13) spricht von einer versteckten Azidose.

Die schwierige Situation des Organismus, entstanden durch die intravaskuläre Gerinnung, wird noch mehr kompliziert durch den erhöhten Verbrauch von Gerinnungsfaktoren bei verminderter Synthese durch die ebenfalls geschädigte Leber. Die Folge ist eine Verbrauchskoagulopathie mit Neigung zur hämorrhagischen Diathese (2, 38).

Nach dieser Darstellung der disseminierten intravaskulären

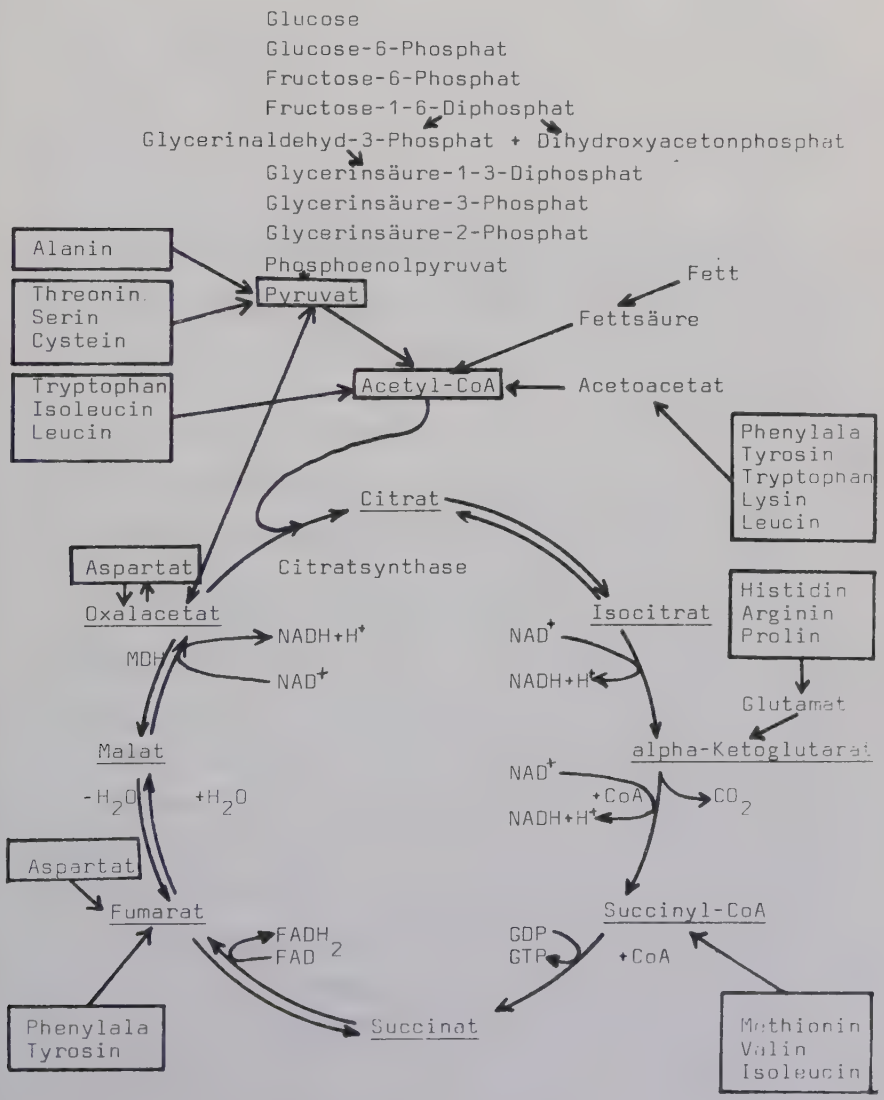
Gerinnung müßte man annehmen, daß selbst kleinere Verbrennungen (100° C) nicht überlebt werden. Das ist aber ganz offensichtlich nicht der Fall (siehe Letalitätsangaben). Der Grund dafür liegt zumindest teilweise in der neben der erhöhten Gerinnungsbereitschaft ebenfalls verstärkten Fibrinolyse nach Verbrennungen (6, 33, 38). Je nachdem, in welchem Ausmaß die fibrinolytischen Aktivitäten es vermögen, die Thromben aufzulösen, ist der Schock reversibel oder er führt zu Nekrosen und eventuell zum Tod des Organismus.

III BEMERKUNGEN ÜBER DEN CITRONENSÄURECYCLUS

Der Citronensäurecyclus, auch Citrat-, Krebs- oder Tricarbonsäurecyclus genannt, gilt als die "Drehscheibe des Stoffwechsels (42). Er ist das große Sammelbecken für die Abbauprodukte der Kohlenhydrate, Eiweiße und Fette, stellt aber gleichzeitig einen Pool mit einfachen Bausteinen für die Synthese zelleigenen Materials dar. Seine Lokalisation im Mitochondrium bringt ihn in unmittelbare Nachbarschaft zur Atmungskette. Damit wird der Übergang der in ihm reduzierten Coenzyme $NADH_2$ (Nikotinsäureamidadenindinukleotid) und $FADH_2$ (Flavinadenindinukleotid) auf die Kaskade der Endoxidation, deren Ergebnis die Vereinigung von Wasserstoff mit Sauerstoff zu Wasser darstellt, leicht möglich. Der Krebscyclus selbst dient nicht in großem Ausmaß zur direkten Energiegewinnung (abgesehen von einem Mol GTP). Das geschieht in Form von ATP-Bildung in der Atmungskette. Jedoch ist er als Lieferant der zur Oxidation geeigneten Substanzen unerläßlich.

Ebenso wie die Endoxidation nur bei intaktem Citronensäurecyclus ablaufen kann, funktioniert der Cyclus nur, wenn in der Atmungskette seine reduzierten Coenzyme oxidiert werden, denn sie liegen lediglich in katalytischen Mengen vor. Diese gegenseitige Abhängigkeit wird beim Versuch,

Abb. 1: Schema des Citronensäurecyclus mit Zuflüssen (in Anlehnung an Karlson (42)).



eine Erklärung für unsere Ergebnisse zu finden, von grosser Bedeutung sein.

Der Citratcyclus stellt ein System im Fließgleichgewicht dar, d.h. die stationäre Konzentration eines Metaboliten kann sehr klein sein, obwohl große Mengen davon umgesetzt werden.

Es soll nun auf die einzelnen Reaktionsschritte und die Möglichkeiten zu ihrer Regulierung eingegangen werden. Zur besseren Übersicht möge nebenstehendes Schema dienen.

Wegen ihrer Bedeutung für die Steuerungsvorgänge im Energiestoffwechsel sollen auch die ersten Abbauschritte der Kohlenhydrate und der Fette kurz betrachtet werden.

Die aus der Nahrung stammende, im Blut kreisende Glucose muß, um für die Synthese oder den Abbau verwendet werden zu können, in den Zellen durch Phosphorylierung in 6-Stellung aktiviert werden. Dazu ist das Enzym Glucokinase nötig, welches von Insulin stimuliert wird. Hier muß erwähnt werden, daß Glucose außer in die Leberzelle, die für sie frei permeabel ist, nur unter Mithilfe von Insulin oder Thyroxin in die Zellen eintreten kann. Glucose-6-Phosphat entsteht auch beim Glycogenabbau in Leber und Muskel infolge Aktivierung der Phosphorylase, z.B. durch

hohe AMP-Konzentrationen (4). Die Glycogenolyse in der Leber wird ebenfalls durch Glucagon oder Adrenalin, im Muskel nur durch Adrenalin in Gang gesetzt (42, 43). Auf diese und andere durch Hormone induzierten Vorgänge werden wir später nocheinmal zurückkommen.

Der weitere Weg der Glucose führt über Fructose-6-Phosphat mit Hilfe der Phosphofructokinase, die durch hohe AMP-Konzentrationen (4) aktiviert wird, zu Fructose-1-6-diphosphat. Die Aldolase spaltet dieses dann in Glycerinaldehyd-3-Phosphat und Dihydroxyacetonphosphat. Aus dem erstgenannten C_3-Körper entsteht über einige Zwischenreaktionen, bei denen ein ATP gewonnen wird, Phosphoenolpyruvat, welches in einem irreversiblen Schritt mittels Pyruvatkinase (oder -dehydrogenase) zu Pyruvat umgewandelt wird. Die Pyruvatdehydrogenase wird durch Insulin aktiviert, dagegen durch Sauerstoffmangel und Acetyl-CoA (32) inaktiviert.

Bis hierher vollzieht sich der Abbau im Zytoplasma. Das Pyruvat kann nun auf verschiedene Weise weiter umgesetzt werden. Es kann nach Übertritt ins Mitochondrium oxidativ decarboxyliert werden. Diese Möglichkeit ist die wichtigste, da dabei Acetyl-CoA entsteht, dessen größter Teil im Citronensäurecyclus verbraucht wird. Eine andere Möglichkeit stellt die Carboxylierung mit Hilfe von Kohlendioxid

zu Oxalacetat dar. Dabei dient Acetyl-CoA als positiver Modulator (50), d.h. bei hoher Acetyl-CoA-Konzentration bildet die Zelle viel Oxalacetat, und somit kann mehr Acetyl-CoA im Citronensäurecyclus umgesetzt werden. Die Carboxylierung ist energetisch aufwendig, dient aber ebenso wie jene Reaktion, bei der aus Pyruvat über Malat gleichfalls Oxalacetat wird, zur Initialzündung des Krebscyclus.

Der Fettabbau beginnt, induziert zum Beispiel durch STH- oder Adrenalinausschüttung oder Insulinmangel, im Fettgewebe. Hier entstehen dann freie Fettsäuren. Sie werden ans Blut abgegeben und in den Lebermitochondrien abgebaut zu Acety-CoA.

Wir sind nun beim Abbau sowohl der Fette als auch der Kohlenhydrate beim wichtigsten Produkt, nämlich dem Acetyl-CoA angelangt. Da bei der Verbrennungskrankheit dem Organismus große Energiemengen zur Aufrechterhaltung der lebenswichtigsten Funktionen zur Verfügung gestellt werden müssen, sollen hier nicht die vielfältigen mit Acetyl-CoA möglichen Synthesen körpereigener Substanzen, sondern nur dessen Einschleusung in den Citratcyclus beschrieben werden.

Der Kreisprozess beginnt mit der Verbindung von Acetyl-CoA mit Oxalacetat zu Citrat unter Abspaltung des CoA. Das katalysierende Enzym hieß früher "condensing enzyme",

heute aber Citratsynthase. Hier greifen verschiedene Regulationsprozesse an. So wird z.B. die Citratsynthase durch CoA-Thioester langkettiger Fettsäuren, die bei der Fettsäureoxidation entstehen, gehemmt. Wieland und Mitarbeiter (in 32) meinen, daß die Hemmung der Citratsynthese während starker Fettsäureoxodation in der Leber durch eine niedrige Oxalacetatkonzentration bedingt sei. ATKINSON (4) ist der Ansicht, daß auch eine hohe ATP-Konzentration die Citratsynthase hemmt und umgekehrt eine hohe AMP-Konzentration stimulierend wirkt, was dann eine Beschleunigung des Citronensäurecyclus zur Folge hätte.

Der folgende Schritt, die Isomerisierung des Citrat zu Isocitrat, scheint für Steuerungen keinen Angriffspunkt zu bieten. Die Gemeinsamkeit der beiden Substanzen liegt darin, daß sie über einen einzigen Carrier (50) das Mitochondrium verlassen können. Damit wird das Citrat in die Lage versetzt, an den Wirkort der Phosphofructokinase zu gelangen, welche es hemmen kann.

Von einigen Autoren wird die Umwandlung von Isocitrat in alpha-Ketoglutarat durch Isocitratdehydrogenase (ICDH) als eine ganz wesentliche Reaktion angesehen. Sie halten die ICDH für das Schrittmacherenzym des Cyclus. In der Tat wird sie durch ATP und $NADH_2$ gehemmt und durch AMP bei niedrigen Citratkonzentrationen aktiviert (4), d.h. der

Kreisprozess läuft nur ab, wenn ATP-Mangel herrscht. Ausserdem wird hier zum ersten Mal NAD reduziert, natürlich nur, wenn welches vorhanden ist, was von einer intakten Atmungskette mit genügender Sauerstoffversorgung abhängt. Diese Bedingung wird im Schock nicht immer erfüllt.

Der Schritt zum Succinyl-CoA und weiter zum Succinat liefert wieder ein reduziertes NAD. Er hängt somit von der gleichen Bedingung ab wie der vorhergehende. Wesentlich ist, daß diese Reaktion nur in der angegebenen Richtung verläuft, d.h. sie ist irreversibel (wegen der GTP-Bildung). Für alle übrigen Schritte trift das nicht zu. Der Citratcyclus kann also nur umgekehrt ablaufen, wenn hier eine Umgehung vorhanden ist.

Die Bildung von Fumarat aus Succinat ist nocheinmal verbunden mit einer Coenzymreduktion, hier allerdings des FAD zu $FADH_2$.

Den vorletzten Schritt bildet eine Wasseranlagerung an Fumarat. Dadurch entsteht Malat. Dieses hat zusammen mit Succinat über einen gemeinsamen Carrier die Möglichkeit, das Mitochondrium zu verlassen.

Die Abschlußreaktion besteht in einer letzten Reduzierung von NAD zu $NADH_2$. Das katalysierende Enzym heißt Malatde-

hydrogenase, sie kann durch Oxalacetat gehemmt werden (14). Dabei entsteht aus Malat Oxalacetat, die Anfangs- und Endsubstanz. Der Kreis ist geschlossen.

Obwohl wir es mit einem in sich geschlossenen Kreisprozess in einem abgegrenzten System (Mitochondrium) zu tun haben, dürfen wir nicht vergessen, daß er doch sehr viele "Löcher" hat. Durch sie hindurch findet in beiden Richtungen mit Hilfe von bereits erwähnten Carriern und Shuttlemechanismen ein reger Stoffaustausch zwischen Mitochondrium und Zytoplasma statt. Nach ATKINSON (4) scheint es wahrscheinlich, daß Substratbewegungen in das Mitochondrium hinein und aus ihm heraus durch den Energiegehalt des Adenylatsystems (ATP,ADP, AMP) und durch die Konzentrationen anderer Metabolite reguliert werden. Auch LEHNINGER (50) spricht von einem sehr komplexen Austausch von Tricarboxylsäuren (Citrat, Isocitrat) und von Phosphat. Ein weiteres Beispiel bildet das extramitochondriale $NADH_2$, welches durch Oxalacetat mit Hilfe der zytoplasmatischen MDH oxidiert wird, um Malat zu bilden, das über den Malat-Succinatcarrier ins Mitochondrium eintreten kann und dort unter der Wirkung der intramitochondrialen MDH zu Oxalacetat wird. Diese Reaktion ist reversibel, d.h. aus intramitochondrialem Oxalacetat kann Malat werden, das das Mitochondrium verlassen kann, und aus dem dann Oxalacetat entsteht, wobei NAD zu $NADH_2$ reduziert wird. Dieses $NADH_2$ könnte z.B. bei

der Reduktion von Pyruvat zu Lactat (anaerobe Glycolyse) Verwendung finden.

Die ausgetretenen Zwischenprodukte gehen dem Krebscyclus teilweise verloren, weil sie enweder bei Synthesen oder sonstigen Reaktionen im Zytoplasma verbraucht werden. Zum anderen bestehen aber auch, vor allem von seiten der Aminosäuren (siehe Schema), umfangreiche Möglichkeiten, dem Cyclus Zwischenprodukte zuzuführen.

Insgesamt handelt es sich hier um ein äußerst kompliziertes System. Nicht einmal der normale Ablauf mit seinen Steuerungsmöglichkeiten ist vollständig bekannt (4), viel weniger noch die Mechanismen, die bei gestörter Stoffwechsellage, wie sie nach Verbrennungen zu erwarten ist, in Kraft treten.

Der Citratcyclus läuft zwar in jeder mitochondrienhaltigen Zelle ab, jedoch spielt die Leber die größte Rolle, da sie rund tausend Mitochondrien pro Zelle besitzt. Der Skelettmuskel enthält nur wenige. Er deckt seinen bei Arbeit erhöhten Bedarf vor allem durch anaerobe Glycolyse. Dabei fällt viel Lactat an, welches die Leber normalerweise wieder in Glucose umwandelt. Somit wird also in erster Linie sie für etwaige nach Verbrennungen auftretende Veränderungen in den Konzentrationen der Cycluszwischenprodukte

verantwortlich zu machen sein. Die Frage, wie die Veränderungen zustande kommen könnten, wird schwer zu beantworten sein, denn es spielen außerordentlich viele Faktoren eine Rolle. Einmal muß der nach Verbrennungen erwiesenermaßen eintretende Schock berücksichtigt werden, dessen Folgen bereits im Kapitel über die Mikrozirkulation besprochen wurden. Die daraus entstehende Sauerstoffmangelversorgung behindert den Ablauf der Atmungskette, die reduzierten Coenzyme werden nicht oder nicht vollständig oxidiert. Das hat auch den Stillstand des Citratcyclus zur Folge. Zum anderen werden zum Teil massiv Hormone ausgeschüttet. Als Beispiel sollen hier nur die Catecholamine angeführt werden. Sie verursachen eine Lipolyse, dabei entsteht Acetyl-CoA, dieses wird zum Teil im Citratcyclus umgesetzt. Der Rest lagert sich zusammen zu Acetacetat, vielleicht weil zu wenig durch den Cyclus geschleust werden kann. Zum dritten müssen wir bedenken, daß aus den hitzegeschädigten Zellen auch Substanzen, welche im Krebscyclus vorkommen, freigesetzt werden und im untersuchten Blut erscheinen.

IV EXPERIMENTELLER TEIL

A Material und Methoden

1) Versuchstiere

Die Bestimmung der Parameter wurde im Blut von männlichen SPF-Sprague-Dawley-Ratten vom Stamm Wistar durchgeführt. Wir verwendeten 327 Tiere, außerdem noch 20 Tiere für die Letalitätsuntersuchungen. Sie wogen durchschnittlich 331 g (Standardabweichung 19,36 g). Die Ratten wurden vor Beginn der Versuche in Käfigen zu je 4-5 Tieren gehalten. Sowohl vor als auch nach der Verbrennung konnten sie ad libitum Nahrung (wir verwendeten Altromin Trockenfutter) und Wasser zu sich nehmen. Im Raum herrschte eine relativ gleichmäßige Temperatur von ca. 24° C.

2) Methoden

a) Gerät zur Erzeugung standardisierter Verbrennungen

Es besteht aus einem 20 qcm großen Stempel aus Kupfer, der über einen elektrischen Widerstand aufgeheizt wird. Am Apparat können Temperaturen von 0 - 400° C stufenlos eingestellt werden. Die Regulierung erfolgt durch ein Nickel-Chrom-Nickel-Thermoelement. Damit kann die einmal eingestellte Temperatur konstant gehalten werden. Etwaige kleine

Temperaturschwankungen, die kurzfristig beim Aufdrücken des Stempels auf die Tierhaut entstehen, können an einem Zeigerinstrument abgelesen werden. Das Gerät wurde von H. G. DOMRES (BBC, Dortmund) konstruiert.

b) Versuchsablauf

Die Tiere wurden mit 4 mg Pentobarbital-Natrium (Nembutal^{R}) pro 100 g Körpergewicht durch intraperitoneale Injektion narkotisiert. Anschließend wurden sie gewogen und Körperlänge und Thoraxumfang gemessen. Es folgte das Scheren des gesamten Rumpfes mit einer Schermaschine. Da wir nur Verbrennungen an der Haut erzeugen wollten, mußten wir diese vom Körper abheben. Dazu wurde die Haut am Rücken einmal kurz hinter dem Nacken und zum zweitenmal kurz vor dem Schwanzansatz rechtwinklig zur Körperlängsachse inzidiert. Ventral inzidierten wir am oberen Thorax und knapp vor dem äußeren Genitale. Die an Bauch und Rücken zwischen den beiden Einschnitten gelegenen Hautareale wurden stumpf unterminiert. Es entstand so ein Tunnel zwischen der Haut und der Faszie der Rückenmuskulatur. Damit der heiße Stempel mit konstantem Druck auf die Haut gepreßt werden konnte, schoben wir in den Tunnel

einen ca. 5 cm breiten und 40 cm langen stabilen Plastikschieber ein. So war ebenfalls sichergestellt, daß andere Organe außer der Haut nicht geschädigt wurden. Das Tier hing frei an dem Plastikschieber, nachdem dieser mit seinen beiden Enden auf zwei 10 cm hohe Holzklötzchen gelegt worden war. Über diese Anordnung wurde ein vierbeiniges Druckbelastungsgestell geschoben. An ihm befand sich ein Gewicht von 2100 g, eingehängt mit einer Kette. Zur Verbrennung wurde der bereits heiße Stempel auf die Haut gesetzt und sofort von oben mit dem entketteten Gewicht belastet. Den Stempel ließen wir 30 Sekunden lang auf die Haut drücken. Auf diese Weise wurde an Bauch und Rücken je zweimal vorgegangen. Es ergab sich somit eine verbrannte Fläche von insgesamt 80 qcm. Zum Schutze der Muskulatur vor Hitzeeinwirkung durch die heiße Haut wurde der Platikschieber nach der Verbrennung nicht sofort entfernt, sondern erst eine gewisse Abkühlung abgewartet. Danach wurden die Inzisionen mit KÖLNER Klammern verschlossen und die Tiere bis zur Blutentnahme in Einzelkäfige gesperrt.

c) Blutentnahme

Es wurden die folgenden Gruppen gebildet:

Gruppe	Zahl der Werte			Verbrennung	Verbr. Fläche	Blutentn. (Stunden n. Verbr.)
	Fum.	Mal.	MDH	Temp. in °C	in qcm	
Kontrolle	43	41	59	-	-	sofort
1/100	33	33	22	100	80	1
12/100	34	35	27	100	80	12
36/100	33	33	24	100	80	36
72/100	41	30	30	100	80	72
1/250	32	32	27	250	80	1
12/250	37	37	25	250	80	12
36/250	31	31	24	250	80	36
72/250	29	31	28	250	80	72

Das Blut wurde, wie die Tabelle zeigt, nach einer, 12, 36 oder 72 Stunden durch Herzpunktion abgenommen. Vorher injizierten wir den Tieren Nembutal intraperitoneal. Es genügten jetzt kleinere Dosen als bei der ersten Narkose, da die Ratten schwer geschädigt waren. Bei den Tieren, die nach einer Stunde punktiert wurden, war in der Regel keine Injektion erforderlich, weil die Anfangsnarkose, begünstigt durch den Verbrennungsschock, noch wirksam war.

Um die Punktion zu erleichtern, spannten wir die Tiere mittels Injektionskanülen, die durch die Pfoten gestochen wurden, auf einem Korkbrett auf. Daraufhin wurde die Haut über dem Thorax entfernt und palpatorisch das Herz lokalisiert. Anschließend stachen wir mit einer Kanüle (1,1 x 30 mm) an einer Einmalspritze (5 ml) ein. Das Blut wurde langsam, möglichst ohne am Spritzenstempel zu ziehen, gewonnen. Ein Nachstechen wurde nach Möglichkeit vermieden, denn wir wollten keine Gewebssaftbeimengungen und keine Hämolyse erhalten. Die Spritze wurde vollständig gefüllt, d.h. nicht nur bis zur 5 ml- Marke. Wenn die Punktion einwandfrei gelang, verfügten wir über 6 - 7 ml Blut. Davon wurden sofort genau 5 ml mit ebenfalls 5 ml bereit-

gestellter eiskalter einnormaler Perchlorsäure enteiweißt. Die Reagenzgläser blieben bis zur Laboruntersuchung, die im Anschluß an die Blutentnahme erfolgte, im Eisbad stehen. Der Restinhalt der Spritze (1 - 2 ml) kam ebenfalls in ein Reagenzglas. Im Labor wurde von dieser Probe nach erfolgter Gerinnung und Zentrifugation das Serum abpipettiert, um die MDH-Aktivität darin zu bestimmen.

d) Berechnung der Körperoberfläche

Um zu wissen, wieviel % der Haut jedes Tieres wir durch unseren Stempel verbrannt haben, müssen wir die gesamte Oberfläche kennen. Sie ist relativ einfach nach einer von RUBNER angegebenen Formel zu berechnen:

$$O = K \times \sqrt[\frac{3}{2}]{a}$$

Dabei bedeutet a das Körpergewicht in Gramm, K ist eine Konstante, die für verschiedene Tierarten verschiedene Werte annimmt. Bei der Ratte gilt K = 9,13. Die Oberfläche wird mit O abgekürzt.

Bei einem Gewicht von 331 g ergibt sich eine

Oberfläche von 436 qcm. Die verbrannte Fläche (80 qcm) entspricht somit 18,35 % der Körperoberfläche. Wenn man berücksichtigt, daß die Haut bei der Verbrennung schrumpft und damit etwas mehr als 80 qcm unter den Stempel zu liegen kommen, kann man von einer verbrannten Fläche von rund 20 % ausgehen.

e) Labormethoden

Alle Untersuchungen wurden im Anschluß an die Blutgewinnung durchgeführt. Wir arbeiteten normalerweise mit Serien von 5 Tieren, da die verwendeten Photometer 6 Küvetten faßten, von denen jedoch eine für die Qualitätskontrolle reserviert war.

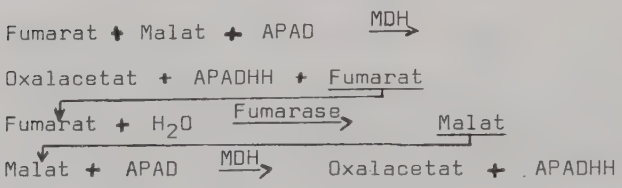
Für die Fumarat- und Malatbestimmung wurde die von KUHNLE (48) angegebene Methode verwendet. Dabei werden die Parameter im enteiweißten Vollblut ermittelt. Die Perchlorsäure zerstört zwar alle Zellen, doch ergeben sich daraus keine Verfälschungen der Ergebnisse, weil die Erythrozyten nur die anaerobe Glykolyse durchführen, d.h. sie haben gar keinen Citronensäurecyclus.

aa) Bestimmung von Fumarat und Malat

Nach der Enteiweißung des Blutes mit dem gleichen

Volumen an einnormaler Perchlorsäure wurden die Proben zentrifugiert. Anschließend fällten wir die überschüssige Perchlorsäure mit 1,75 M Kaliumphosphatlösung. Der dabei entstehende Überstand wurde als Probe bei der Analyse verwendet. Das Prinzip ist folgendes: Die in einer Probe nebeneinander vorhandenen Mengen an Fumarat und Malat werden in einem Arbeitsgang bestimmt.
1) Zuerst wird unter Zugabe von oxidiertem Acetylpyridinadenindinukleotid (APAD) als Wasserstoffakzeptor und von MDH das Malat in Oxalacetat überführt. Dabei bleibt das Fumarat vorerst noch unberührt. Die Reaktion ist erst nach ca. 30 Minuten vollständig abgelaufen. Die Menge des dabei reduzierten APAD, dessen Konzentrationsänderung photometrisch bei 366 nm gemessen wird, ist der Malat-menge in der Probe proportional.
2) Nach Ablauf der beschriebenen Reaktion wird in derselben Probe in einem zweiten Schritt die Fumaratkonzentration ermittelt: man fügt der Probe Fumarase zu, die das vorhandene Fumarat zu Malat umsetzt. Das Malat wird weiter wie oben mit der bereits im Überschußzugefügten MDH in Oxalacetat umgewandelt. Das Enzym MDH benötigt als Cofaktor wiederum APAD, das schon zu Anfang der Malatbestimmung im Überschuß zugesetzt wurde.

Auch diese Reaktion benötigt zum vollständigen Ablauf ca. 30 Minuten. Man mißt dann wie oben die Konzentrationsänderung des APAD. Die Differenz zwischen dem am Ende der Malatbestimmung abgelesenen Wert und dem jetzigen ist der Fumaratkonzentration proportional.



Um die Verdünnungen zu berücksichtigen, müssen die gemessenen Werte noch mit einem Faktor multipliziert werden damit man die Fumarat- und Malatkonzentration erhält. Einzelheiten siehe KUHNLE (48).

Die zur Bestimmung notwendigen Enzyme können von der Firma Boehringer, Mannheim bezogen werden.

bb) Bestimmung der MDH-Volumenaktivität im Serum

Die MDH-Aktivität ermittelten wir im Serum mit Testpackungen der Firma Boehringer, Mannheim. Wir verwendeten die Methode nach BERGMEYER (7). Dabei dient Oxalacetat als Substrat, das unter MDH-

Einwirkung zu L-Malat reduziert wird. Als Coenzym fungiert $NADH_2$. Dieses liefert den nötigen Wasserstoff und wird zu NAD. Die Abnahme der $NADH_2$-Konzentration pro Zeiteinheit ist ein Maß für die Aktivität der MDH. Die Messung der Extinktion erfolgt bei 366 nm, und zwar gegen Luft bei einer Temperatur von 25° C. Weil Oxalacetat instabil ist, wird es aus L-Aspartat und alpha-Ketoglutarat mit Hilfe von GOT gebildet:

L-Aspartat + alpha-Ketoglutarat $\xrightarrow{GOT}$ L-Glutarat + Oxalacetat

Oxalacetat + NADHH $\xrightarrow{MDH}$ L-Malat + NAD

Die verwendeten Konzentrationen der Substanzen können dem der Testpackung beiliegenden Packzettel entnommen werden.

B STATISTIK

Bei der Auswertung unserer Ergebnisse stellte sich heraus, daß eine schiefe Verteilung der Meßwerte vorliegt. Das bedeutet, daß der sehr gebräuchliche T-Test, welcher eine Normalverteilung voraussetzt, nicht angewendet werden darf. Wir bedienen uns deshalb des U-Tests (Test von WILKOXON, MANN, und WHITNEY), der als Voraussetzung lediglich voneinander unabhänige Stichproben fordert. Er stellt eines der schärfsten nicht-parametrischen, d.h. von der Verteilung unabhängigen, Verfahren dar.

Anstatt wie beim T-Test mit Mittelwert und Standardabweichung zu arbeiten, werden hier der Median und der Konfidenzbereich verwendet.

Der Median berechnet sich nach Anordnung der Meßwerte einer Reihe der Größe nach als der Wert, der die Verteilung in zwei gleich große Hälften teilt. Es sind also 50 % der Werte kleiner als der Median und 50 % größer als er. Im Gegensatz zum Mittelwert wird er nicht von Extremwerten beeinflußt. Berechnet man den Median bei einer Meßreihe, die genau symmetrisch verteilt ist, so stimmt er mit dem Mittelwert überein.

Der Konfidenzbereich des Medians gibt an, bis zu welchen Werten (ausgehend vom Median) nach oben und nach unten in der der Größe nach geordneten Meßreihe die Werte noch

"verläßlich" sind, d.h. alle Extremwerte werden nicht berücksichtigt.

Ziel der Anwendung statistischer Tests

Wir haben bei zwei verschiedenen Stichproben Meßreihen desselben Parameters ermittelt und daraus zwei verschiedene Medianwerte erhalten. Mit Hilfe des U-Tests kann man nun prüfen, ob der Unterschied signifikant, d.h. statistisch gesichert ist. Dabei geht man von der Nullhypothese aus. Sie besagt: die Unterschiede sind rein zufällig, die Stichproben unterscheiden sich in Wirklichkeit nicht voneinander. Jetzt prüft man die Wahrscheinlichkeit, die für diese Hypothese spricht. Liefert der Test nur eine geringe Wahrscheinlichkeit dafür, daß sie zutrifft, so darf der festgestellte Unterschied als signifikant gewertet werden.

In Anlehnung an andere Autoren lehnen wir die Nullhypothese dann ab, wenn sie nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 5 % zutrifft, d.h. in unseren Versuchen war $p \leq 0{,}05$.

Beim U-Test erhält man nicht sofort eine Wahrscheinlichkeitsangabe in %, sondern zuerst eine Größe z. Anhand von Tabellen (63) kann dann p angegeben werden. es ergibt sich für $|z| = 1{,}9600$ eine Wahrscheinlichkeit von $p = 0{,}05$ (= 5 %) und für $|z| = 2{,}5758$ eine solche von $p = 0{,}01$ usw. Die Unter-

schiede zwischen zwei Stichproben können also als signifikant angesehen werden, wenn der Betrag von z mindestens 1,96 ist. ($|z| \geq 1{,}96$).

Eine ausführliche Darstellung der statistischen Probleme findet man bei L. SACHS (63).

C Ergebnisse

1) Vorbemerkungen

In diesem Abschnitt sollen in kurzer und übersichtlicher Form die Versuchsergebnisse dargestellt werden. Die Parameter erscheinen in der Reihenfolge ihres Auftretens im Stoffwechsel.

Nach kurzer Beschreibung der Kurvenverläufe folgt jeweils eine Zusammenfassung in tabellarischer Form. Dabei wird in der ersten Spalte der Zeitpunkt der Bestimmung in Stunden nach der Verbrennung angegeben.

In der zweiten und dritten Spalte sind die Medianwerte sowie die oberen und unteren Konfidenzbereiche den beiden Verbrennungstemperaturen (100° C und 250° C) und den verschiedenen Zeiten zugeordnet dargestellt. Die Dimensionen sind die gleichen wie bei der Kontrollgruppe (KG). Der Median wird mit M abgekürzt.
Es bedeuten weiter: o.K. bzw. u.K. = oberer bzw. unterer Konfidenzbereich.

Die letzten drei Spalten beziehen sich auf die statistischen Vergleiche der Medianwerte.
Dabei bedeuten:
KG:100 = Vergleich des Medians der unverbrannten Kon-

trollgruppe mit dem Median der mit 100° C verbrannten Tiergruppe nach der in der ersten Spalte angegebenen Zeit.

KG:250 = Vergleich des Medians der unverbrannten Kontrollgruppe mit dem Median der mit 250° C verbrannten Tiergruppe nach der in der ersten Spalte angegebenen Zeit.

100:250 = Vergleich der Mediane sich entsprechender Zeiten von mit 100° C und mit 250° C verbrannten Tieren.

2) Substanzen des Krebscyclus

a) Die Fumaratwerte der unverbrannten Kontrolltiere liefern einen Median von 0,044 µmol/ml Blut mit einem Konfidenzbereich zwischen 0,036 und 0,051 µmol/ml. Einem relativ geringen Abfall auf 0,039 µmol/ml für die 1 Std./100° C Gruppen mit anschließend signifikantem Anstieg bis 0,076 µmol/ml nach 12 Stunden (100° C) und kontinuierlichem Abfall (0,065 µmol/ml bei 36 Std. / 100° C) auf 0,054 µmol/ml nach 72 Std. steht eine nur unwesentliche Änderung bei den mit 250° C verbrannten Tieren gegenüber. Hier sehen wir nach 1 Stunde keine Verschiebung im Vergleich zur Kontrollgruppe, und für die 12 Std.- Gruppe lediglich ein leichtes Absinken auf 0,036 µmol/ml. Die Kurve verläuft

dann, abgesehen von einem kleinen Knick nach unten (0,030 µmol/ml bei 36 Std.), praktisch wieder zurück auf das Niveau der Kontrolltiere.

Zumindest am Anfang waren wir erstaunt darüber, daß eine Verbrennung mit 100° C eine stärkere Veränderung zeitigt als eine solche mit 250° C. Bezüglich der möglichen Erklärungen siehe Diskussion.

Fumarat

KG: Median: 0,044 µmol/ml

Oberer Konfidenzbereich: 0,051 µmol/ml

Unterer Konfidenzbereich: 0,036 µmol/ml

Zeit/Std.	100° C	250° C	KG:100	KG:250	100:250
1	o.K. 0,044 0,039 = M u.K. 0,039	0,048 0,044 0,039	p>0,05	p>0,05	p>0,05
12	0,092 0,076 0,051	0,048 0,036 0,034	p<0,001	p>0,05	p<0,001
36	0,077 0,065 0,056	0,048 0,030 0,020	p<0,001	p<0,01	p<0,001
72	0,058 0,054 0,029	0,058 0,043 0,034	p>0,05	p>0,05	p>0,05

b) Die Malatkonzentration der Kontrollgruppe zeigt einen Median von 0,027 µmol/ml. Der Konfidenzbereich liegt zwischen 0,017 und 0,034 µmol/ml. Bei den Tieren, die mit 100° C verbrannt und eine Stunde danach untersucht wurden, findet sich der gleiche Wert wie bei der Kontrollgruppe. Dann allerdings steigt die Kurve signifikant an auf 0,063 µmol/ml für die 12 Std.-Tiere. Anschließend vermindert sich der Malatgehalt des Blutes auf 0,039 µmol/ml (36 Std.) und weiter bis 0,035 µmol/ml (72 Std.). Die Konzentration der bei 250° C verbrannten Tiere sinkt sofort (1 Std.) auf etwa die Hälfte des Kontrollwertes (0,015 µmol/ml). Sie steigt nach 12 Stunden nur leicht an auf 0,019 µmol/ml. Daraufhin erfolgt ein rapider Abfall, und die Kurve erreicht nach 36 Stunden praktisch schon die Nullgrenze. Auch 72 Stunden nach dem Trauma findet man kein Malat mehr im Blut.

Malat

KG: Median: 0,027 µmol/ml

Oberer Konfidenzbereich: 0,034 µmol/ml

Unterer Konfidenzbereich: 0,017 µmol/ml

Zeit/Std.	100° C	250° C	KG:100	KG:250	100:250
1	0,031 0,027 0,017	0,024 0,015 0,010	p>0,05	p<0,005	p<0,01
12	0,080 0,063 0,048	0,027 0,019 0,007	p<0,001	p<0,08	p<0,001
36	0,065 0,039 0,027	0,017 0,001 0,000	p<0,001	p<0,001	p<0,001
72	0,041 0,035 0,024	0,019 0,000 0,000	p>0,05	p<0,005	p<0,005

c) Die Malatdehydrogenaseaktivitäten der Kontrollgruppe schwanken um einen Median von 293 mU/ml. Die mit 100° C verbrannte Gruppe zeigt nach einer Stunde einen sehr steilen Anstieg auf 689 mU/ml. Nach 12 Stunden findet man bei fallender Tendenz 630 mU/ml. Nach einer Plateauphase bis zur 36. Stunde (595 mU/ml) erfolgt ein steiler Abfall auf Werte im Bereich der Kontrollgruppe (261 mU/ml). Die mit 250° C verbrannten Tiere zeigen anfangs fast paralleles Verhalten zur 100° C Gruppe, nur ist die Kurve nach geringeren Aktivitäten hin verschoben. Man erhält nach einer Stunde 610 mU/ml, nach 12 Stunden 541 mU/ml und nach 36 Stunden 487 mU/ml. Anschließend erfolgt ein Abfall in den Bereich der Normwerte (bei 72 Stunden 305 mU/ml), der allerdings nicht so steil ist wie bei der 100° C Gruppe.

MDH

KG: Median: 293 mU/ml

Oberer Konfidenzbereich: 423 mU/ml

Unterer Konfidenzbereich: 217 mU/ml

Zeit/Std.	100° C	250° C	KG: 100	KG: 250	100/250
1	728 689 453	688 610 553	$p < 0,001$	$p < 0,001$	$p > 0,05$
12	649 630 571	590 541 423	$p < 0,001$	$p < 0,005$	$p < 0,001$
36	669 595 324	649 487 295	$p < 0,005$	$p > 0,05$	$p < 0,001$
72	502 260 138	423 305 216	$p > 0,05$	$p > 0,05$	$p > 0,05$

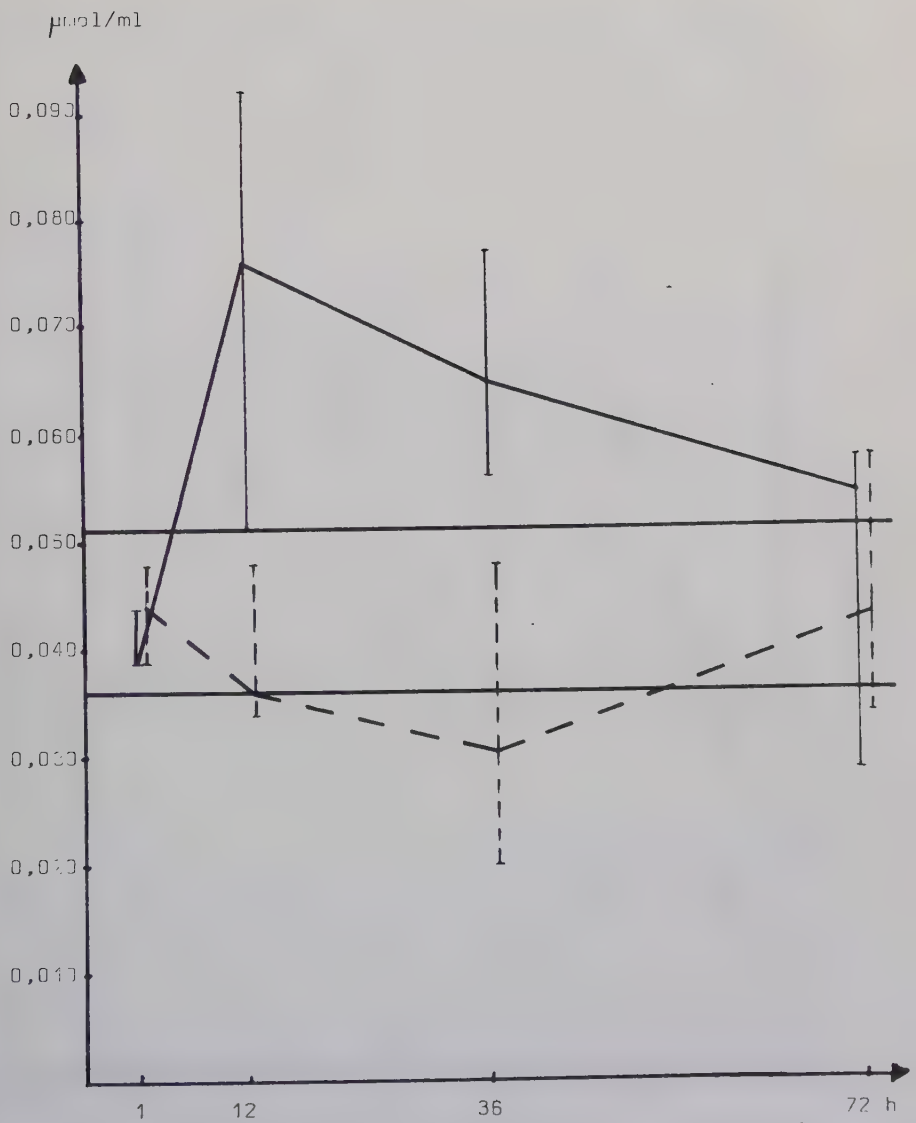


Abb. 2: Fumarat nach Verbrennung von ca. 20 % Körperoberfläche mit 100° C (———) und 250° C (-----).

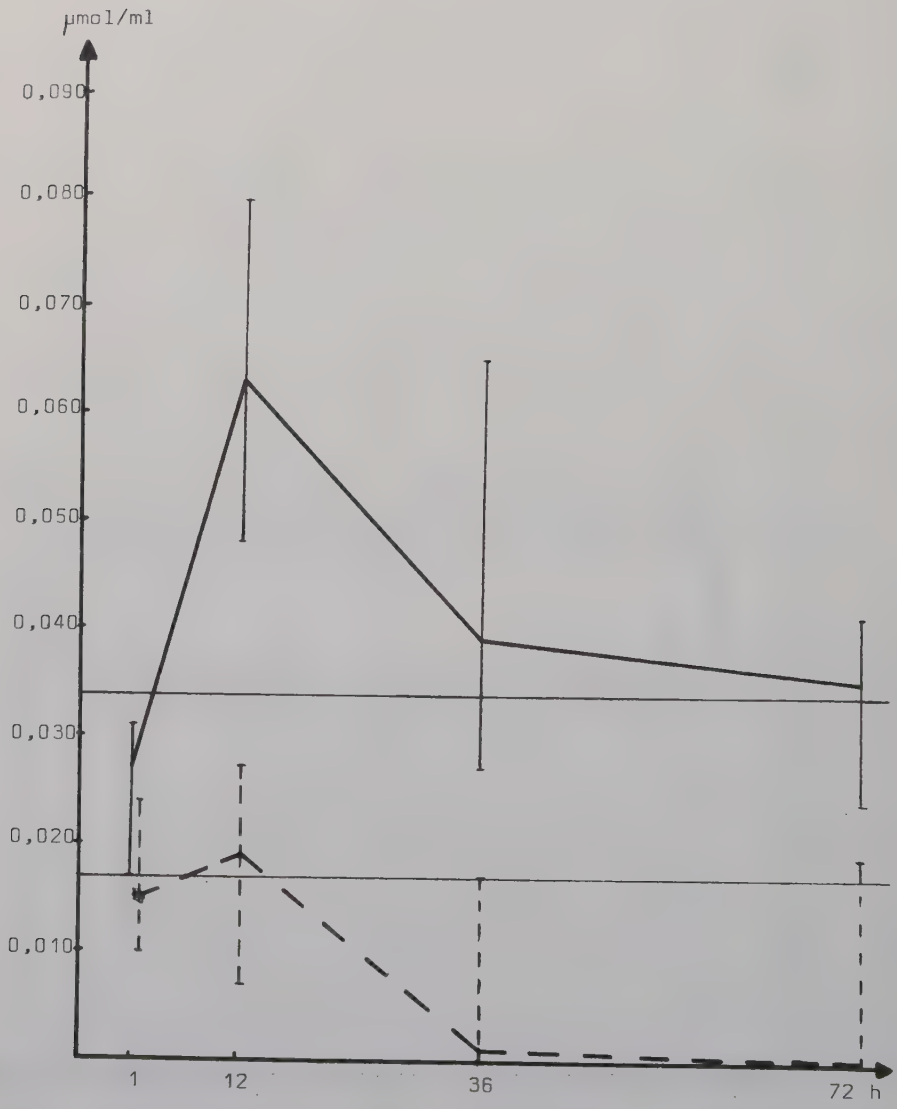


Abb. 3: Malat nach Verbrennung von ca. 20 % Körperoberfläche mit 100° C (———) und 250° C (-----).

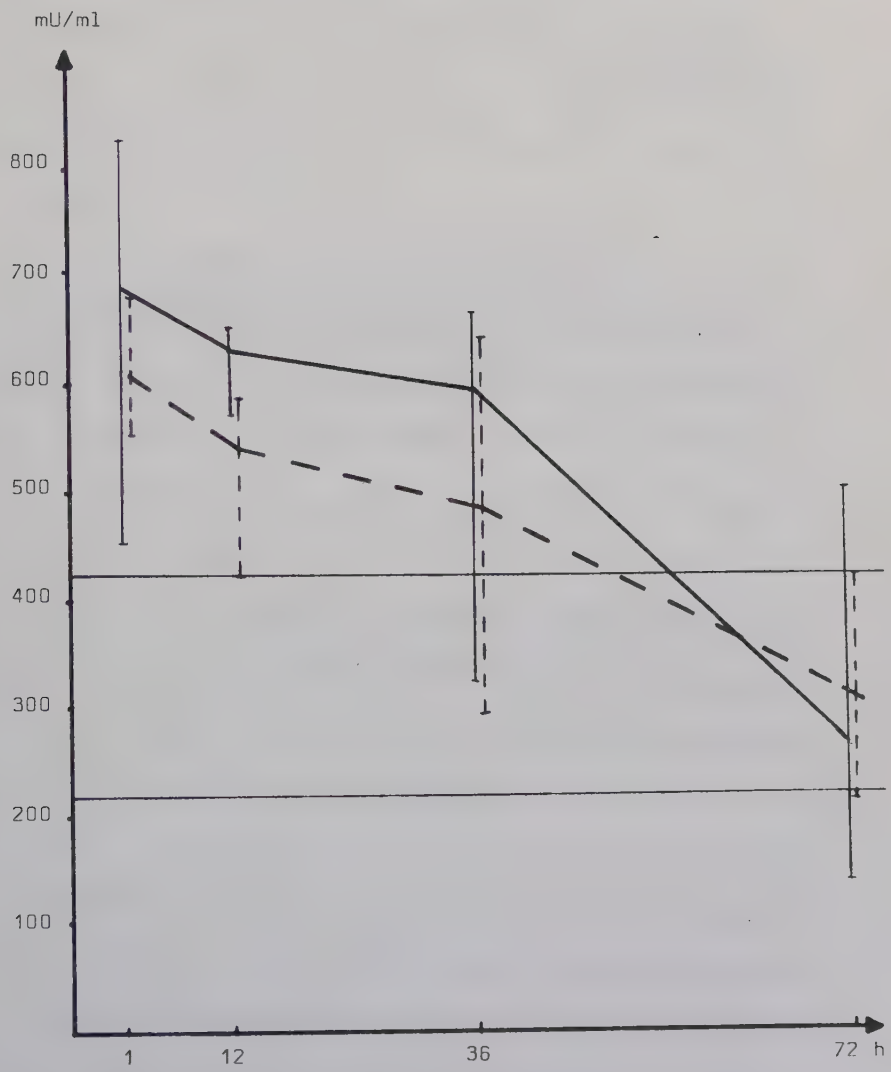


Abb. 4: MDH nach Verbrennung von ca. 20 % Körperoberfläche mit 100° C (———) und 250° C (------).

V DISKUSSION

A Allgemeines

Es soll nun versucht werden, diese Ergebnisse in Zusammenhang zu bringen mit Befunden, die von anderen Autoren bei der Untersuchung von Verbrennungen erhoben worden sind. Es darf aber weder eine erschöpfende Abhandlung über die Stoffwechselveränderungen noch eine exakte Antwort auf die Frage, wie sie zustande kommen, erwartet werden. Dazu sind wir beim heutigen Stand unseres Wissens einfach noch nicht in der Lage. Zum Erreichen dieses Zieles werden noch unzählige Versuche nötig sein, vor allem solche, die genaue Aussagen erlauben über die Vorgänge in den Zellen und Mitochondrien der Leber, der Muskulatur und der Haut, denn diese Organe sind die wichtigsten; die Leber, weil sie das bedeutendste Organ im Stoffwechsel darstellt, und die Haut, weil an ihr primär die Schädigung angreift. Blutuntersuchungen wie die hier vorliegenden sind für den Anfang, und an dem stehen wir noch, was die Kenntnisse über Stoffwechselveränderungen bei Verbrennungen angeht, sicher von Wichtigkeit, um einen Überblick über die Geschehnisse zu erhalten. Sie liefern jedoch Resultate, die man sich zusammengesetzt denken muß aus vielen Einzelvorgängen in verschiedenen Organen und Systemen, wobei eine Lokalisation und eine Erklärung für die Ursachen der Vorgänge

nicht möglich ist. So wünschenswert eine völlige biochemische Aufklärung auch sein mag, wir dürfen unsere vordringlichste Aufgabe, nämlich Verbesserungen für die Therapie bei Verbrennungen zu finden, und seien es nur solche, die symptomatisch wirken, nicht aus den Augen verlieren.

B Ursachen von Konzentrationsänderungen nach Traumen

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, wie Konzentrationsänderungen bei unseren Substanzen zustande kommen können:

a) durch eine erhöhte oder erniedrigte Produktion in der Zelle,

b) durch eine erhöhte oder erniedrigte Freisetzung ins Blut,

c) durch eine erhöhte oder erniedrigte Aufnahme aus dem Blut in die Zellen; letzteres, weil die Zirkulation gestört oder weil die Verarbeitungsmöglichkeiten geringer wurden, etwa bei Sauerstoffmangel,

d) durch Kombinationen aus a) bis c).

Bei Verbrennungen mit 100° C erscheint die Produktion zur Deckung des gesteigerten Energiebedarfs erhöht zu sein, ebenso die Zellpermeabilität, und zwar nicht nur in den verbrannten Arealen, sondern z.B. auch in der Leber (3, 17, 24, 53, 79). Diese Vermutung erscheint berechtigt, denn die Letalität dieser Gruppe ist gering. Es treten

also offensichtlich keine allzu großen irreversiblen Schäden im Stoffwechsel auf, zumindest nicht in der beobachteten Zeit. Größere Schwierigkeiten bereitet die Gruppe der mit 250° C Verbrannten. Mit Sicherheit kann hier nur eine erhöhte Zellpermeabilität festgestellt werden. Sie wird bewiesen durch hohe Aktivitäten der Enzyme GOT, GPT, LAP und LDH (3, 49, 78). Eine verstärkte Bildung der Substanzen, die wir untersucht haben, halten wir zumindest für sehr fraglich, nicht nur aufgrund der Kurven, sondern auch wegen folgender Überlegungen: Die gesetzten Schäden sind so schwer, daß der Organismus gar nicht mehr in der Lage ist, seine Reserven zu mobilisieren und mit erhöhtem Stoffumsatz zu reagieren. (Siehe auch die Letalitätsangaben). Gegen diese Ansicht sprechen unserer Meinung nach auch nicht die erhöhten Werte von Glucose, Citrat, Isocitrat und Alpha-Ketoglutarat (25, 54). Sie könnten nämlich einfach dadurch bedingt sein, daß diese entweder anfangs oder in unempfindlicheren Reaktionsabläufen noch gebildeten Substanzen eventuell wegen auftretender Stoffwechselblocks (23) nicht mehr weiter umgesetzt werden können und sich somit anstauen. Weiter scheint uns eine erhöhte Produktion unwahrscheinlich, weil die Möglichkeiten des Stofftransportes, z.B. von Glucose, in der Blutbahn infolge des schweren Schocks mit nachfolgender disseminierter intravaskulärer Gerinnung stark eingeschränkt sind. Somit ist zumindest für Fumarat und Malat bei 250° C eher ein Produk-

tionsrückgang anzunehmen.

Der schon mehrfach erwähnte massive Schock, für uns sichtbar an der sehr erschwerten Blutgerinnung bei der Herzpunktion nach 1 Stunde, könnte in schweren Fällen (250° C) als alleinige Ursache für den Zusammenbruch der Stoffwechselmaschinerie verantwortlich gemacht werden. Durch ihn wird nämlich nicht nur die Sauerstoffzufuhr sondern auch der Substrattransport schwerstens eingeschränkt. Er würde unserer Ansicht nach zur Erklärung der im Vergleich zur Kontrollgruppe eher erniedrigten Fumarat- und Malatwerte bei 250° C ausreichen. Das soll aber nicht heißen, daß nicht noch andere Mechanismen eine wesentliche Rolle spielen können. Auf sie kommen wir später zu sprechen.

C Hormonbedingte Stoffwechselveränderungen und andere Verbrennungsfolgen

Der Schock und die Belastung, welche ebenfalls bereits bei Verbrennungen mit 100° C auftreten, sind nach SCHUMER und KUKRAL (70) auch Ursache für die Stimulierung der Hypophyse. Eine weitere ist der Schmerz, der bei der verwendeten Narkose sehr bald auftritt. Es kommt nun zur Ausschüttung einer ganzen Reihe von Hormonen, die ihrerseits wiederum peripher gelegene Organe zur Hormonfreisetzung veranlassen. Das nicht hypophysenabhängige Nebennierenmark wird durch die Verbrennung ebenfalls stimuliert und reagiert mit der

Ausschüttung von Catecholaminen. Diese Vorgänge bilden den Anfang der Stressreaktion. Nachfolgend sollen die für uns wichtigen Einzelheiten erörtert werden.

Die Catecholamine, vor allem Adrenalin, mobilisieren über die Aktivierung der Adenylatcyclase und damit die Phosphorylase in kurzer Zeit in der Leber und im Muskel Glucose aus Glycogen (8, 24, 47, 79). Für den Gesamtorganismus steht nur die Leberglucose zur Verfügung, da der Muskel an das Blut keine Glucose abgeben kann. Ihm fehlt das Enzym Glucose-6-diphosphatase.

Der erhöhte ACTH-Spiegel veranlaßt eine Gluco- und Mineralocorticoidausschüttung (9, 24). Ersteres führt zu einer Erhöhung des Blutzuckers, denn Cortisol stimuliert die Gluconeogenese aus Aminosäuren, es wirkt also proteinkatabol. Allerdings hemmt es die Oxidation der Kohlenhydrate. BIRKE (9) fand auch beim Menschen eine erhöhte Konzentration an Corticosteroiden, die er durch vermehrte Ausscheidung im Urin nachwies.

Das dritte Hormon, das STH, bewirkt ebenfalls eine Blutzuckersteigerung, denn es vermehrt in der Leber die Glycogenolyse, im Normalfall zwar nur bei Hypoglycämie und körperlicher Belastung, jedoch wird es bei Verbrennungen direkt durch Hypophysenreizung freigesetzt. Es wirkt als

Insulinantagonist, mobilisiert aber auch Depotfett und steigert so die Ketogenese. (42).

Der gestiegene Catecholaminspiegel und die gesteigerte Sympathicusaktivierung bei Verbrennungen regen die Glucagonsekretion an (76). Der Erfolg besteht in einer Glycogenolyse in der Leber. Weiter fördert Glucagon die Gluconeogenese aus Lactat (42).

Diese verschiedenen Mechanismen sorgen für eine Hyperglycämie. Das beweisen auch Untersuchungen, die einen Glycogenabfall in der Leber fanden (3, 10).

Wie lange die Hyperglycämie anhält, darüber bestehen in der Literatur unterschiedliche Auffassungen. Die meisten Autoren (47, 53, 79) sagen nichts über die Dauer aus. Dagegen findet man bei DOMRES (25) und VERAGUT (75), daß nur in der Phase des stärksten Schocks eine Hyperglycämie vorliegt, die im weiteren Verlauf zurückgeht und sogar zur Hypoglycämie wird. DOLECEK (21, 24) fand jedoch einen über Wochen erhöhten Blutzucker (z.T. bei Untersuchungen am Menschen).

Wie nun diese Glucose verwertet wird, hängt sicherlich ab von der Schwere der Schädigung durch die Verbrennung. Die 250^{0} C Gruppe kann wegen des Sauerstoffmangels wahrschein-

lich fast nur Lactat daraus bilden, d.h. die oxidative Verwertung im Tricarbonsäurecyclus spielt wohl eine geringe Rolle. Diese Vermutung würde gestützt durch unsere niedrigen Malat- und Fumaratwerte. Die anaerobe Glycolyse stellt eine "Verschwendung" der Energiereserven des Körpers dar, denn in ihrem Verlauf wird nur ein Bruchteil (1/19) der Energie gewonnen, die bei aerobem Abbau anfallen würde.

Die 100^{o} C Gruppe scheint sehr wohl in der Lage zu sein, die Glucose oxidativ abzubauen. Dafür sprechen die erhöhten Konzentrationen an Isocitrat (54), alpha-Ketoglutarat (24) sowie unsere Malat- und Fumaratbestimmungen.

Damit überhaupt eine Glucoseaufnahme in die Zelle erfolgen kann, benötigt sie Insulin oder Thyroxin. TSH ist zwar bei Verbrennungen im Rahmen der allgemeinen Hypophysenstimulation erhöht, doch soll nach KUKRAL (47) die Thyroxinwirkung bei Verbrennungen unwichtig sein. Über das Verhalten des Insulins bestehen sehr unterschiedliche Ansichten. Viele fanden bei Schockuntersuchungen erniedrigte Insulinspiegel und machten dafür die erhöhten Catecholamine oder das Histamin verantwortlich (39, 62, 75, 76, 79). Andere (5, 21, 41) sahen zumindest in der frühen Schockphase (5) erhöhte Insulinwerte. HÜBNER (41) hält das für einen Effekt der verstärkten Ketonkörperbildung aus Acetyl-CoA,

die eine erhöhte Sekretion bewirken soll. An dieser Stelle soll nocheinmal betont werden, daß nicht alle zitierten Autoren ihre Befunde bei Verbrennungen erhoben haben, und selbst wenn dies der Fall war, nicht alle die gleichen Versuchsanordnungen hatten bzw. nicht bei gleichen Temperaturen arbeiteten. So wird es verständlich, daß auch sich widersprechende Ergebnisse zustande kommen können.

Nach unseren Untersuchungen zu urteilen scheint es so, daß zumindest bei der 100° C Gruppe in den ersten Tagen nach dem Trauma die Insulinversorgung ausreichend ist. Es kann also die intrazelluläre Verwertung der vermehrt vorhandenen Glucose stattfinden, vorausgesetzt, es liegen keine anderen Schäden, z.B. im Enzymapparat vor. Nötig wäre im verbrannten Organismus eine möglichst effektive Nutzung, indem mit Hilfe des Citratcyclus in der Atmungskette maximale ATP-Mengen produziert würden, denn durch den großen Energieverbrauch sinken die ATP-Vorräte erheblich ab (10, 23, 25). Als Ursachen seien nur die durch die starke Wasserverdunstung entstehende und auszugleichende Abkühlung sowie die gesteigerte Leistung der Ionenpumpen wegen der veränderten Permeabilitäten angeführt. Offensichtlich funktioniert also die Energiebereitstellung nicht optimal, sonst käme es erst gar nicht zur Erniedrigung des Vorrats an energiereichen Phosphaten. Dafür verantwortlich gemacht werden verschiedene Faktoren:

1. Der Nahrungsmangel, denn verbrennungsgeschädigte Ratten fressen in den ersten Tagen weniger als Kontrolltiere (3 und eigenes). Es könnte somit trotz Substratbereitstellung aus anderen Quellen (Glycogenolyse, Lipolyse, Proteinolyse) eine relative Unterversorgung eintreten.
2. Durch den Schock eingeschränkte Sauerstoffversorgung mit all ihren Folgen.
3. Schäden an den Zellen, einschließlich der Mitochondrien
4. Enzymstörungen
5. Störungen des Ionengleichgewichts
6. Entkopplung der oxidativen Phosphorylierung (24, 47).

ad 1: Selbst wenn bei starker Lipolyse, ingangesetzt durch Catecholamine und STH (8, 24), viele freie Fettsäuren ins Blut gelangen, ist eine schnelle und umfassende ATP-Produktion nicht zu erwarten. Es entstehen nämlich sogar im ungeschädigten Organismus beim Fettabbau CoA-Thioester langkettiger Fettsäuren, welche die Citratsynthase hemmen. Eine optimale Einschleusung von Acetyl-CoA, sei es nun aus Glucose oder Fett entstanden, in den Citratcyclus ist also nicht möglich. Nach WIELAND (in 32) könnte die Hemmung der Einschleusung auch durch einen Oxalacetat-

mangel bedingt sein. Eine Möglichkeit der Erklärung für einen vielleicht nur relativen Mangel an Oxalacetat wäre dessen für den aktuellen Bedarf ungenügende Bildung aus Pyruvat. Das auf diese Weise nicht verwertbare Acetyl-CoA wird im HMG-Zyklus zur Ketonkörperproduktion verwendet und damit ausscheidungsfähig gemacht (41, 64).

ad 2: Auf die Notwendigkeit des Vorhandenseins von Sauerstoff für die aerobe Glycolyse und den Fettsäureabbau wurde schon öfter hingewiesen. Warum diese Reaktionsabläufe nicht funktionieren, wenn Sauerstoff fehlt, soll jetzt erklärt werden. Bis zum Pyruvat läuft die Kette ohne Sauerstoff. Um daraus das reaktionsfähige Acetyl-CoA entstehen zu lassen, muß eine oxidative Decarboxylierung erfolgen. Der erste Schritt besteht in der Abspaltung von CO_2. Es entsteht unter Anlagerung an Thiaminpyrophosphat ein "aktiver Acetaldehyd". Dieser muß noch reduziert werden. Das geschieht durch ein Flavoprotein. Von ihm wird der Wasserstoff auf NAD übertragen. NAD kann in oxidierter Form aber nur vorliegen, wenn $NADH_2$ in der Atmungskette mit Hilfe von Sauerstoff oxidiert werden kann. Genau hier liegt also das Problem: fehlt Sauerstoff, so kann Pyruvat nicht zu Acetyl-CoA decarboxiliert werden, d.h. die Einschleusung von Kohlenhydrat-

abbauprodukten in den Citratcyclus ist unmöglich. Es staut sich Pyruvat an. Als einziger Ausweg bleibt dann die Lactatbildung mit ihrer viel geringeren Energieausbeute. Diese Überlegungen werden durch die Versuche von SCHUMER (70) bestätigt, der im hämorrhagischen Schock bei Ratten erhöhte Lactat- und Pyruvatwerte fand. Ähnliches wurde von DOMRES (25) bei Verbrennungen an Ratten gefunden. Eine Beschleunigung der Produktion von Pyruvat und Lactat erfolgt zusätzlich durch den eintretenden ATP-Mangel mit begleitender Konzentrationserhöhung von Phosphat, denn Phosphationen fördern den Glycogenabbau und die Glycolyse. Als Therapie beim hämorrhagischen Schock empfiehlt SCHUMER (70) die Gabe von Corticoiden. Sie sollen die Gluconeogenese aus Aminosäuren unterstützen und auch aus dem Fettreservoir dem Citronensäurecyclus verwertbare Substanzen zuführen, damit die ATP-Produktion wieder normalisiert werden kann.

Beim Fettsäureabbau liegt im Prinzip die gleiche Schwierigkeit vor wie beim Schritt zwischen Pyruvat und Acetyl-CoA. Hier müssen von einer langen C-Kette mit Hilfe von Coenzym A C_2-Bruchstücke abgespalten werden..Dazu sind pro C_2-Körper zwei Reduktionsreaktionen notwendig, d.h. es werden zwei oxidierte NAD-Moleküle benötigt. Sie stehen nur bei intakter Atmungs-

kette bereit (siehe oben). Aus diesen Betrachtungen geht klar hervor, daß bei Sauerstoffmangel keine Bildung von energiereichen Phosphaten möglich ist, wenn man von der geringen ATP-Bildung im Rahmen der anaeroben Glycolyse absieht. Der bei unserer Versuchsanordnung auftretende ATP-Abfall (25) hat seine Ursache nicht nur im Sauerstoffmangel, sondern auch im vermehrten Bedarf an Energieträgern. Somit ist eine erhöhte Umsatzgeschwindigkeit im Citratcyclus durchaus vereinbar mit niedrigen ATP-Werten.

ad 3: Geschädigte Zellen findet man nach Verbrennungen nicht nur im geschädigten Gebiet, sondern auch in anderen Körperpartien. Für die Nekrosen z.B. in der Leber, welche durch erhöhte GOT- und GPT-Werte bewiesen werden, könnten mehrere Faktoren verantwortlich sein:

a) Hypoxie infolge des Schocks, besonders im Zentrum der Leberläppchen.

b) Aus dem Verbrennungsgebiet stammende schädliche Stoffe.

Aus den nekrotischen Zellen werden unter anderem auch die von uns bestimmten Substanzen ans Blut abgegeben. Allein dadurch können Konzentrationsänderungen auftreten. Welche Rolle sie im Vergleich zu den direkten Stoffwechselalterationen spielen,

kann nicht genau abgeschätzt werden. Dem Organismus gehen mit diesen nekrotisch gewordenen Zellen aber auch Produktionsstätten für energiereiche Phosphate verloren. Die Folge ist, wenn die Zerstörungen groß genug sind, ein merklicher Abfall dieser Substanzen.

ad 4: Manche Enzyme werden in ihrer Funktion nach Verbrennungen anscheinend gehemmt. Ein Beispiel dafür ist die Citratsynthase, die in Untersuchungen von DOLECEK (23) STONER (72) und THRELFALL (73) geringere Aktivitäten zeigt als bei Kontrolltieren. DOLECEK (22) fand ähnliches bei der alpha-Ketoglutaratdehydrogenase. Er leitete daraus die Berechtigung ab, von einem Block zwischen alpha-Ketoglutarat und Succinat zu sprechen. Wenn wir unsere Fumarat- und Malatwerte bei 250° C unter diesem Aspekt betrachten wären die gefundenen niedrigen Werte erklärt, denn eine Fumarat- und Malatbildung wäre unmöglich geworden. Bei 100° C haben wir allerdings hohe Konzentrationen. Vielleicht reicht diese Temperatur zur Schädigung des Enzyms nicht aus. Man muß jedoch diesen Interpretationen skeptisch gegenüberstehen. Zumindest für die 250° C Gruppe würden sie aber eine Erklärung für eine erniedrigte ATP-Produktion bieten.

ad 5: Gestörte Ionengleichgewichte behindern die normalen

enzymatischen Abläufe in den Zellen, weil viele Enzyme auf Metallionen in optimaler Konzentration als Cofaktoren angewiesen sind.

ad 6: DOLECEK (24) und KUKRAL (47) vermuten, daß nach Verbrennungen eine Entkopplung von Atmungskette und oxidativer Phosphorylierung stattfindet. Die Folge ist eine zwar funktionsfähige Atmungskette, aber eine ATP-Bildung unterbleibt. Solche Zustände können physiologischerweise beim Erwachen aus dem Winterschlaf oder bei Kältestress eintreten. Die freie Energie, die sonst im Rahmen der Atmungskettenphosphorylierung in ATP umgesetzt wird, geht dabei vollständig in Wärme über (42). Da alle Reaktionsabläufe außer der Phosphorylierung normal funktionieren, können durchschnittliche oder sogar erhöhte Konzentrationen von Zwischenprodukten des Citratcyclus vorliegen. Unsere Fumarat- und Malatwerte bei 100° C stehen also nicht im Widerspruch dazu. Eine gesteigerte Wärmeproduktion erscheint für einen verbrannten Organismus sinnvoll, da über die zerstörten Hautareale mit ihrer hohen Wasserverdunstung enorme Wärmemengen verloren gehen können.

D Malatdehydrogenase (MDH).

Die Aktivitäten der MDH liegen bei der 100° C und bei der 250° C Gruppe während der ersten 36 Stunden nach dem Trauma über denjenigen der Kontrolltiere. Nach 72 Stunden haben wir leicht unter der Norm liegende Aktivitäten. Diese Befunde scheinen mit unseren Malatwerten nicht übereinzustimmen. Wir müßten dann nämlich bei den 72-Stunden-Gruppen hohe Malatkonzentrationen erwarten, denn geringe MDH-Aktivitäten hätten eine Aufstauung von Malat zur Folge. So einfach darf man sich aber die Zusammenhänge nicht vorstellen. Wir müssen uns immer bewußt sein, daß unsere Ergebnisse von Blutuntersuchungen stammen. Wir haben es also nicht allein mit derjenigen MDH zu tun, die im Mitochondrium die Umwandlung von Malat in Oxalacetat katalysiert. Es gibt nämlich auch im Zytoplasma eine MDH, und zwar nicht nur in den Leberzellen, sondern auch in vielen anderen Organen, einschließlich der Haut. Es mag nach den bisherigen Ausführungen, die in erster Linie die Leber für die blutchemischen Veränderungen verantwortlich gemacht haben, merkwürdig erscheinen, wenn jetzt plötzlich bei der Betrachtung der Enzyme anderen potentiellen Quellen so große Bedeutung zugemessen wird. Die Untersuchungen von ZAETS (78) unterstützen jedoch diese Ansicht. Er fand nämlich bei drittgradig verbrannten Kaninchen schon wenige Stunden nach dem Trauma in der Haut verminderte Aktivitäten von Kathepsin, LAP, LDH und MDH. Seine Ergebnisse

sind deshalb so beachtenswert, weil die Abnahme der Enzymaktivitäten nicht nur in der verbrannten Haut auftrat, wo sie durch Hitzeinaktivierung vielleicht noch erklärbar wäre, sondern ebenso in den gesamten nicht geschädigten Hautarealen. Jetzt wird auch verständlich, warum der Haut solche Bedeutung zugemessen wurde, denn als gesamtes Organ enthält sie sicher sehr beachtliche Enzymmengen, die, wenn sie freigesetzt werden, sehr wohl für Änderungen im Blutspiegel verantwortlich gemacht werden können. Das zeigen auch die Serumbestimmungen von ZAETS (78). Hier fand er fast alle Enzyme, die in der Haut erniedrigt waren, in vermehrter Konzentration vor. Als Ursache nimmt er an, daß die Haut als Ganzes nach thermischem Trauma eine Reflexantwort gibt, die eben in einer Enzymfreisetzung besteht. Die uns hier speziell interessierende MDH war bei ZAETS (78) allerdings trotz Aktivitätsverminderung in der Haut im Serum nicht erhöht. Das steht im Widerspruch zu unseren Befunden. Er begründet den niedrigen Serumspiegel der MDH mit ihrer Thermolabilität, d.h. er nimmt an, sie werde durch die Temperatureinwirkung zerstört. Wie das jedoch in den nicht direkt von der Hitzeeinwirkung betroffenen Arealen geschehen soll, wird nicht erklärt.

Wenn auch mit dem Reflexmechanismus von ZAETS (78) das Verhalten unserer MDH-Kurve nicht erklärt werden kann, scheint uns eine Erwähnung seiner Ergebnisse und seiner

Theorie, vor allem im Hinblick auf eventuelle zukünftige Serumenzymbestimmungen angebracht.

Unserer Ansicht nach können die anfänglichen Aktivitätserhöhungen gut durch die aus nekrotischen Zellen freigesetzten MDH-Moleküle begründet werden. Dazu kommt noch der Konzentrationseffekt im Blut dergestalt, daß zwar das Blutvolumen infolge Wasseraustrittes in den Extravasalraum stark vermindert wird, das MDH-Molekül dagegen aufgrund seiner Größe die Gefäße nicht in großen Mengen verlassen kann. Das Resultat ist eine relative Konzentrationszunahme im zirkulierenden Blut. Für diese Theorie sprechen ebenfalls die niedrigen Aktivitäten nach 72 Stunden. Nach dieser Zeit ist die ausgetretene MDH aufgrund der Halbwertszeit und wegen des fehlenden Nachschubes stark abgefallen. Die in den ersten 36 Stunden im Vergleich zur 250° C Gruppe stärker erhöhten Werte bei 100° C sprechen zwar für eine Zellschädigung bei dieser Temperatur, jedoch auch für eine relativ gute Nachlieferung aus noch funktionsfähigen Zellen. Die MDH könnte damit ähnlich wie die Transaminasen, die nach Verbrennungen wegen der Leberzellnekrosen ebenfalls höhere Werte zeigen (8, 49, 51), als Indikatorenzym für den Schweregrad der Schädigung benützt werden. Demgegenüber können Bestimmungen von Substanzen des Krebscyclus in der Diagnostik zur Beantwortung der Frage nach der Schwere und dem wahrscheinlichen Ausgang der Verbren-

nungskrankheit nur bedingt verwertet werden, weil eben so viele unterschiedliche Faktoren diesen Kreisprozeß beeinflussen. Außerdem sind die beobachteten Veränderungen nicht einheitlich. Am ehesten könnte man noch bei schweren Verbrennungen die Erniedrigung der Fumarat- und Malatwerte als Zeichen für den darniederliegenden Krebscyclus verwenden. Es gibt aber sicher bessere Parameteter für eine Prognosestellung, z.B. die oben angeführten Enzyme.

E Infektionsgefahr und Toxinwirkung

Zwei ganz wichtige Faktoren wurden bis jetzt bei der Deutung unserer Ergebnisse noch nicht genügend berücksichtigt. Es sind dies die Infektionsgefahr nach Verbrennungen und die Wirkung des durch die Hitzeeinwirkung in der Haut entstehenden Toxins. Bei unseren Versuchen mit Ratten spielt die Infektion keine so wichtige Rolle, erstens weil Ratten über ein ausgezeichnetes Abwehrsystem verfügen und zweitens weil der Zeitraum von drei Tagen für die Ausbildung eines vollständigen Infektionsbildes meist zu kurz ist. Bei menschlichen Verbrennungen stellen Infektionen auch heute noch trotz intensiver Antibiotikabehandlung und -prophylaxe eine gefürchtete Komplikation dar. Der gefährlichste Keim ist Pseudomonas aeruginosa mit seinem blaugrünen süßlich riechenden Eiter, weil sein Wachstum durch die meisten Antibiotika nicht gehemmt wird.

Eine größere Bedeutung, auch für die verbrannten Ratten, hat das Toxin. Besonders ALLGÖWER und KOSLOWSKI mit ihren Mitarbeitern befassen sich mit der Strukturaufklärung dieses Moleküls. Es handelt sich wahrscheinlich um einen hochmolekularen Lipoproteinkomplex aus 50 % Protein, 49 % Lipid und 1 % Aminozuckern mit einem Molekulargewicht von $3{,}24 \times 10^6$ (67). Durch den Blutstrom und durch Abräumungsprozesse gelangt es aus der geschädigten Haut in den Kreislauf. Wie bei verschiedenen Untersuchungen nachgewiesen wurde, entstehen solche toxischen Produkte noch nicht bei Verbrennungen mit 100° C, sondern erst bei wesentlich höheren Temperaturen (z.B. 250° C). Das könnte neben anderen Faktoren für den wesentlich schlechteren Allgemeinzustand und die sehr viel höhere Letalität unserer mit 250° C verbrannten Tiere verantwortlich sein. Wo und wie das Toxin seine Wirkung entfaltet, ist bis jetzt noch nicht genau bekannt. Nach SCHMIDT (65) beeinträchtigt es die Membranpermeabilität und stört so den Transport der Substanzen, die in die Zelle hineingelangen sollen, sowie den Stoffaustritt. Auch eine hemmende Wirkung auf Enzyme wäre denkbar.

F Zur Frage der Prognose unserer Tiere.

Es soll hier erörtert werden, ob die verbrannten Versuchstiere sich am Ende des untersuchten Zeitabschnittes auf dem Wege der Erholung oder der weiteren Verschlechterung

befinden. Der Anstieg der Fumarat- und Malatwerte bei 100° C bis zum Maximum nach 12 Stunden könnte durch Stoffwechselsteigerung unter Heranziehung aller Reserven wie Fette, Kohlenhydrate und Proteine bedingt sein. Der sich anschließende Abfall beider Kurven auf Werte nach 72 Stunden, die nur leicht über denjenigen der Kontrolltiere liegen, könnte auf zwei verschiedene Arten zustande kommen:

1) als Ausdruck der Stoffwechselnormalisierung,
2) als Zeichen der beginnenden Erschöpfung der Brennstoffreserven oder der eingeschränkten Verwertbarkeit.

Eine Entscheidung können nur Untersuchungen über einen längeren Zeitraum bringen.

Bei 250° C liegen die Verhältnisse einfacher. Aufgrund der Tatsache, daß schon 24 Stunden nach dem Trauma die Letalität beträchtlich ist und dann ständig ansteigt, scheint an einem Zusammenbruch des Stoffwechsels kein Zweifel zu bestehen. Dafür sprechen auch unsere Kurven.

C Zum Problem der Streuung unserer Versuchsergebnisse

Zu Anfang der Untersuchungen waren wir sehr erstaunt über die starke Streuung unserer Werte. Wir dachten zuerst an Fehler im Ablauf der chemischen Bestimmungen. Zur Sicherheit führten wir ständig Qualitätskontrollen durch um

auszuschließen, daß die verwendeten Enzyme und die zum größten Teil von uns selbst angesetzten Lösungen keine Mängel aufwiesen. Nach Ausschluß möglicher Fehler im Labor mußten wir uns weitere Gründe für die starken Schwankungen überlegen. Natürlich kann jeder, der mit Tieren arbeitet, bestätigen, daß eine exakte Übereinstimmung der Werte von verschiedenen Individuen nie gefunden wird, daß also eine gewisse biologische Schwankungsbreite existiert, selbst bei Untersuchungen von Parametern unbehandelter Tiere.

Beim Literaturstudium stießen wir dann auf die sehr interessanten Ausführungen von DOLCECEK (24). Er legt dar, daß die metabolische Antwort von vielen Faktoren abhängt, vor allem von der Schwere der Verbrennung, aber doch auch in nicht unwesentlichem Maße von der individuellen Reaktion des Organismus auf das Trauma. Wichtig sei, wie das Individuum auf Stress reagiere. Als Beispiel führt er Piloten an. Die besten seien diejenigen, welche auf eine Belastung mit der geringsten Reaktion antworteten.

Bei unseren Ratten besteht nun ebenso wie bei Menschen die Gefahr, übertrieben zu reagieren, z.B. mit viel zu stark erhöhtem Metabolismus. Vielleicht war das ganz besonders der Fall bei den Ratten, die nach Verbrennungen mit 250° C frühzeitig gestorben sind. Es wäre möglich, daß sie durch einen extrem erhöhten Stoffumsatz zu schnell ihre verfüg-

baren Reserven an Brennstoffen aufgebraucht haben und dann wie bei schwerstem Hungerzustand ad exitum gekommen sind. In etwas leichteren Fällen überlebten sie gerade eben 72 Stunden und wurden noch untersucht. Im Gegensatz dazu stehen die Tiere, die angemessen auf das Trauma reagiert haben, d.h. ihre Reserven besser "eingeteilt" haben und sich so nach 72 Stunden noch in einem recht ordentlichen Zustand befanden. Diese beiden extremen Verhaltensweisen könnten die Ursache für die starken Schwankungen darstellen.

H Therapie

Nach so vielen Betrachtungen über Stoffwechselveränderungen bei Verbrennungen soll noch kurz auf die bisher zur Verfügung stehende Therapie eingegangen werden. Wir selbst haben zwar keine Therapieversuche unternommen, doch seien unter dem Aspekt der von uns festgestellten Änderungen einige Bemerkungen zu Untersuchungen anderer Autoren gestattet.

Eine sehr interessante Zusammenstellung der historischen Verbrennungsbehandlungsmethoden findet man bei VAN DER ELST (27). Danach sollen die alten Ägypter Milch, seltsame Abkochungen und immer in Öl getränkte leinene Streifen verwendet haben. Die Neanderthaler nahmen Pflanzenextrakte. Sehr fortschrittlich waren schon früh die Chinesen und Japaner, die Teeblätter, welche Tannin enthalten, auflegten.

Die Araber (RHAZES) hielten viel auf eiskaltes Wasser, GALEN dagegen riet auch zu Wein. AMBROISE PARÉ sah bei frühen Exzisionen der verbrannten Areale gute Erfolge. Er war damit ein direkter Vorläufer der heute üblichen Behandlung. Traditionis causa sei zum Schluß ein F. L. STECK aus Tübingen erwähnt, der 1793 ein Werk verfaßt hat mit dem wohlklingenden Titel: "De vernicis succinatae vi eximia in sanandis ambustionibus".

Die heutzutage angewandten Methoden sind mindestens so vielfältig wie früher, aber bedeutend wirkungsvoller. An erster Stelle steht die Schockbehandlung durch Infusionen, und zwar möglichst nicht mit isotonen sondern mit hypertonen Lösungen. Die Gründe wurden im Kapitel über die Mikrozirkulation bereits genannt. Sie dienen dazu, auch in peripheren Gebieten den Blutfluß aufrechtzuerhalten und damit die Sauerstoffversorgung zu gewährleisten. Den gleichen Zweck haben Trasylol und Streptokinase, indem sie die Ausbildung der disseminierten intravaskulären Gerinnung verhindern bzw. schon vorhandene Thromben wieder auflösen. Pufferlösungen sollen die metabolische Azidose beseitigen. Eine Zufuhr von Nährstoffen (z.B. Glucose) zusammen mit den zur Verwertung nötigen Hormonen (z.B. Insulin) kann dann bei sichergestellter Sauerstoffversorgung für eine Erhöhung der Energieproduktion unter Einschaltung des Krebszyklus und der Atmungskette sorgen. DOLECEK (24)

schlägt eine teilweise Blockierung der übertriebenen metabolischen Antwort nach Verbrennungen vor um Brennstoffe zu sparen. Ähnliches sollen Corticoide bewirken, um die wertvollen, nur in geringem Umfang vorrätigen Kohlenhydrate vor unnützem Abbau zu schützen. Eine ihrer Wirkungen ist nach OJI und SHREEVE (in 70) die erhöhte Umwandlung von Lactat zu Glycogen auf unbekannten Wegen. Sie induzieren auch Transaminierungsreaktionen, damit Aminosäuren in zur Energieproduktion verwendbare Triosen oder Intermediärprodukte des Citronensäurecyclus umgewandelt werden. Weiter sollen sie die Gewebsdurchblutung durch Kapillardilatation erhöhen. Proteinverluste versucht man mit Anabolica (24) zu verhindern.

I Bemerkungen zur Letalität

Bei den Verbrennungen mit 100° C sterben insgesamt weniger als 1 % aller Tiere im beobachteten Zeitraum. Bei 250° C liegt die Letalität, bezogen auf alle Gruppen, bei ungefähr 30 %. Betrachtet man nur die Gruppe, die mit 250° C verbrannt und nach 72 Stunden untersucht wurde, so findet sich hier eine Letalität von über 50 %.

Um zu sehen, wie lange eine Verbrennung von 20 % Körperoberfläche mit 250° C überlebt wird, verwendeten wir eine Gruppe von 20 Tieren. Sie wurden nach der Verbrennung in Einzelkäfige gesetzt, und wir registrierten lediglich den

Todeszeitpunkt, d.h. es wurde von ihnen kein Blut gewonnen. Von diesen 20 Ratten überlebte nur eine die 72 Stunden. Sie starb erst nach etwa 10 Tagen. Ihre Nahrungs- und Wasseraufnahme war praktisch identisch mit derjenigen von unverbrannten Kontrolltieren. Alle anderen Tiere starben innerhalb der ersten drei Tage nach der Verbrennung, davon die meisten nach etwa 40 Stunden. Dabei scheint uns beachtenswert, daß sie bis zum Eintritt des Todes praktisch keine Nahrung und nur sehr wenig Wasser zu sich nahmen.

SCHOENENBERGER (67) und Mitarbeiter führen die Diskrepanz der Letalität zwischen den mit 100° C und den mit 250° C verbrannten Tieren in ihren Versuchen auf die Wirkung des "Verbrennungstoxin" zurück. Nach ihrer Ansicht entsteht es noch nicht bei 100° C sondern erst bei wesentlich höheren Temperaturen.

VI ZUSAMMENFASSUNG

Es wurden bei Ratten Verbrennungen mit 100° C und mit 250° gesetzt. Die zerstörte Körperoberfläche betrug ca. 20 %. Eine, 12, 36 und 72 Stunden nach dem Trauma wurde von den jeweiligen Tiergruppen Blut durch Herzpunktion gewonnen. Darin bestimmten wir die Konzentrationen von Fumarat und Malat und die Enzymaktivität der MDH. Die ermittelten Werte wurden mit denjenigen von unverbrannten Kontrolltieren verglichen. Zur Feststellung der maximalen Überlebenszeit nach Verbrennungen mit 250° C verwendeten wir zusätzlich eine Gruppe von 20 Tieren.

Wir können folgendes feststellen:

1) Nach anfänglich steilen Anstieg der beiden Intermediärprodukte des Citronensäurecyclus (Fummarat und Malat) bei 100° C folgt ein kontinuierlicher Abfall auf Normalwerte. Bei 250° C tritt ein sofortiges Absinken auf. Die Steigerung bei 100° C wird von uns als eine Stoffwechselbeschleunigung aufgrund hormonaler Stimulation gedeutet. Ein Einfluß von aus nekrotischen Zellen freigesetzten Metaboliten auf die Höhe der Werte ist sehr wahrscheinlich, seine Bedeutung für Konzentrationsänderungen kann aber nicht exakt angegeben werden. Der Konzentrationsabfall

beider Stoffe bei 250° C scheint ein Zeichen des darniederliegenden Stoffwechsels zu sein.

2) Die Aktivitäten der MDH im Serum zeigen kurz nach der Verbrennung einen steilen Anstieg. Danach folgt ein Abfall auf Werte, die wieder im Bereich der Kontrollgruppe liegen. Die Ursache des Anstiegs ist wohl in der verstärkten Freisetzung aus nekrotischen Zellen zu suchen. Der sich anschließende Abfall deutet auf verminderte Möglichkeiten zur Nachlieferung des Enzyms aus noch funktionstüchtigen Zellen hin. Es findet sich also eine Parallelität zu dem Verhalten der Transaminasen bei Leberschäden. Aus diesem Grund könnten MDH-Bestimmungen zur Ermittlung des Schweregrades von Verbrennungen Verwendung finden.

3) Verbrennungen mit 250° C (20 % Körperoberfläche) werden von Ratten im allgemeinen nicht länger als 3 Tage überlebt. Nur in einem Fall fanden wir eine Überlebenszeit von ca. 10 Tagen. Wir halten dies für eine extreme Seltenheit.

VII TABELLEN

Tabelle 1:

Einzelergebnisse bei den Tieren der unverbrannten Kontroll-Gruppe mit statistischer Auswertung

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,024	0,022	728
2	0,024	0,007	167
3	0,039	0,024	865
4	0,044	0,007	233
5	0,027	0,010	104
6	0,036	0,000	144
7	0,017	0,010	217
8	0,036	0,010	394
9	0,056	0,017	591
10	0,046	0,029	788
11	0,044	0,036	1083
12	0,046	0,027	689
13	0,046	0,029	1089
14	0,034	0,034	591
15	0,077	0,051	1674
16	0,044	0,046	689
17	0,073	0,058	591
18	0,034	0,044	118
19	0,043	0,022	276
20	0,036	0,010	118
21	0,058	0,024	168
22	0,051	0,029	354
23	0,044	0,041	148
24	0,061	0,034	187
25	0,048	0,017	158
26	0,056	0,012	79
27	0,030	0,036	128
28	0,039	0,010	118
29	0,078	0,034	158
30	0,032	0,041	227
31	0,010	0,012	207
32	0,022	0,024	295
33	0,022	0,015	482
34	0,063	0,029	293
35	0,034	0,000	256
36	0,041	0,024	227
37	0,075	0,039	276
38	0,075	0,044	197
39	0,068	0,041	379
40	0,051	0,039	236
41	0,053	0,027	217
42	0,058		108
43	0,061		138

Tabelle 1: Fortsetzung

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
44			108
45			413
46			423
47			344
48			413
49			148
50			531
51			531
52			738
53			423
54			846
55			551
56			275
57			590
58			521
59			699
M	0,044	0,027	
oK	0,051	0,034	
uK	0,036	0,017	

Tabelle 2:

Einzelergebnisse eine Stunde nach Verbrennung von ca. 2o% der Körperoberfläche mit 100° C (1/100-Gruppe)

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,053	0,015	728
2	0,039	0,029	689
3	0,039	0,027	699
4	0,036	0,017	395
5	0,039	0,019	797
6	0,022	0,024	325
7	0,046	0,041	797
8	0,039	0,031	689
9	0,036	0,031	413
10	0,039	0,012	590
11	0,029	0,000	502
12	0,034	0,019	354
13	0,039	0,016	453
14	0,036	0,000	413
15	0,041	0,024	709
16	0,051	0,022	63o
17	0,045	0,040	718
18	0,039	0,036	689
19	0,039	0,029	630
20	0,028	0,000	748
21	0,044	0,012	768
22	0,042	0,027	925
23	0,036	0,027	
24	0,039	0,012	
25	0,048	0,034	
26	0,039	0,015	
27	0,041	0,007	
28	0,058	0,039	
29	0,063	0,099	
30	0,051	0,046	
31	0,058	0,041	
32	0,044	0,036	
33	0,053	0,032	
M	0,039	0,027	
oK	0,044	0,031	
uK	0,039	0,017	

Tabelle 3:

Einzelergebnisse 12 Stunden nach Verbrennung von ca. 20% der Körperoberfläche mit 100° C (12/100-Gruppe)

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase ((mU/ml)
1	0,036	0,048	649
2	0,036	0,061	630
3	0,036	0,065	433
4	0,034	0,036	640
5	0,036	0,293	630
6	0,090	0,053	571
7	0,041	0,063	590
8	0,073	0,063	413
9	0,104	0,070	630
10	0,051	0,070	610
11	0,092	0,063	630
12	0,092	0,094	620
13	0,138	0,065	856
14	0,111	0,044	886
15	0,109	0,090	571
16	0,097	0,157	837
17	0,116	0,169	856
18	0,114	0,169	669
19	0,150	0,126	571
20	0,123	0,145	610
21	0,044	0,034	571
22	0,053	0,048	630
23	0,041	0,000	531
24	0,041	0,056	748
25	0,048	0,024	630
26	0,063	0,007	886
27	0,065	0,010	492
28	0,073	0,027	
29	0,075	0,035	
30	0,077	0,029	
31	0,085	0,085	
32	0,077	0,092	
33	0,080	0,080	
34	0,080	0,094	
35		0,048	
M	0,076	0,063	
oK	0,092	0,080	
uK	0,056	0,048	

Tabelle 4:

Einzelergebnisse 36 Stunden nach Verbrennung von ca 2o% der Körperoberfläche mit 100° C (36/100-Gruppe)

Nummer	Fumarat (µmol/ml	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,123	0,094	276
2	0,119	0,087	669
3	0,123	0,090	630
4	0,123	0,097	561
5	0,067	0,150	590
6	0,138	0,143	615
7	0,090	0,143	590
8	0,114	0,121	600
9	0,107	0,179	616
10	0,123	0,179	295
11	0,044	0,063	531
12	0,065	0,039	620
13	0,056	0,061	846
14	0,056	0,044	797
15	0,075	0,027	324
16	0,053	0,024	235
17	0,056	0,065	925
18	0,061	0,036	846
19	0,056	0,017	216
20	0,051	0,036	256
21	0,039	0,022	768
22	0,039	0,015	157
23	0,051	0,019	728
24	0,046	0,027	413
25	0,077	0,041	
26	0,058	0,027	
27	0,068	0,041	
28	0,070	0,027	
29	0,065	0,029	
30	0,063	0,027	
31	0,065	0,031	
32	0,039	0,017	
33	0,077	0,027	
M	0,065	0,039	
oK	0,077	0,065	
uK	0,056	0,027	

Tabelle 5:

Einzelergebnisse 72 Stunden nach Verbrennung von ca. 20% der Körperoberfläche mit 100° C (72/100-Gruppe).

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,114	0,048	610
2	0,110	0,051	108
3	0,099	0,034	856
4	0,090	0,039	246
5	0,162	0,041	158
6	0,056	0,000	138
7	0,040	0,046	118
8	0,056	0,048	324
9	0,080	0,010	236
10	0,043	0,027	275
11	0,027	0,036	659
12	0,016	0,044	659
13	0,054	0,039	315
14	0,054	0,041	630
15	0,059	0,041	226
16	0,022	0,015	216
17	0,010	0,024	748
18	0,010	0,051	728
19	0,008	0,010	137
20	0,006	0,048	354
21	0,016	0,027	216
22	0,056	0,039	453
23	0,058	0,029	581
24	0,063	0,046	59
25	0,070	0,007	30
26	0,061	0,000	502
27	0,029	0,024	118
28	0,027	0,000	374
29	0,027	0,012	59
30	0,017	0,000	98
31	0,056		
32	0,036		
33	0,024		
34	0,036		
35	0,029		
36	0,051		
37	0,068		
38	0,058		
39	0,061		
40	0,061		
41	0,044		
M	0,054	0,035	
oK	0,058	0,041	
uK	0,029	0,024	

Tabelle 6:

Einzelergebnisse 1 Stunde nach Verbrennung von ca. 20% der Körperoberfläche mit 250° C (1/250-Gruppe).

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,031	0,000	590
2	0,029	0,017	708
3	0,031	0,002	610
4	0,043	0,010	708
5	0,041	0,024	610
6	0,058	0,031	708
7	0,048	0,027	700
8	0,036	0,000	777
9	0,058	0,010	787
10	0,039	0,010	492
11	0,039	0,002	553
12	0,044	0,015	738
13	0,048	0,024	493
14	0,048	0,017	472
15	0,056	0,022	492
16	0,056	0,012	520
17	0,072	0,017	571
18	0,063	0,017	610
19	0,061	0,015	620
20	0,044	0,010	580
21	0,034	0,000	492
22	0,048	0,007	610
23	0,046	0,026	600
24	0,051	0,010	688
25	0,044	0,039	669
26	0,040	0,034	669
27	0,039	0,027	492
28	0,032	0,000	
29	0,029	0,005	
30	0,019	0,000	
31	0,044	0,036	
32	0,037	0,032	
M	0,044	0,015	
oK	0,048	0,024	
uK	0,039	0,010	

Tabelle 7:

Einzelergebnisse 12 Stunden nach Verbrennung von ca. 20% der Körperoberfläche mit 250° C (12/250-Gruppe).

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,048	0,027	354
2	0,046	0,034	581
3	0,046	0,031	521
4	0,031	0,002	344
5	0,034	0,000	512
6	0,029	0,017	285
7	0,048	0,036	394
8	0,036	0,022	600
9	0,036	0,036	374
10	0,036	0,036	354
11	0,051	0,014	591
12	0,058	0,027	512
13	0,027	0,000	551
14	0,058	0,026	502
15	0,036	0,012	423
16	0,028	0,006	649
17	0,029	0,007	630
18	0,061	0,077	541
19	0,077	0,073	600
20	0,048	0,051	689
21	0,056	0,058	561
22	0,058	0,110	571
23	0,053	0,017	590
24	0,046	0,007	492
25	0,058	0,029	561
26	0,024	0,000	
27	0,070	0,000	
28	0,034	0,019	
29	0,034	0,002	
30	0,000	0,024	
31	0,017	0,000	
32	0,034	0,000	
33	0,029	0,005	
34	0,022	0,027	
35	0,032	0,019	
36	0,051	0,005	
37	0,034	0,012	
M	0,036	0,019	
oK	0,048	0,027	
uK	0,034	0,007	

Tabelle 8:

Einzelergebnisse 36 Stunden nach Verbrennung von ca. 20% der Körperoberfläche mit 250° C (36/250-Gruppe).

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,039	0,004	118
2	0,030	0,000	39
3	0,024	0,000	413
4	0,020	0,000	157
5	0,048	0,029	502
6	0,024	0,000	118
7	0,012	0,002	413
8	0,002	0,000	571
9	0,019	0,027	492
10	0,000	0,000	339
11	0,010	0,000	649
12	0,036	0,000	709
13	0,041	0,000	709
14	0,041	0,000	807
15	0,048	0,000	866
16	0,065	0,027	807
17	0,051	0,019	581
18	0,056	0,002	236
19	0,029	0,015	571
20	0,034	0,001	295
21	0,027	0,046	669
22	0,051	0,000	295
23	0,053	0,019	216
24	0,051	0,000	482
25	0,024	0,000	
26	0,012	0,000	
27	0,012	0,017	
28	0,000	0,012	
29	0,000	0,024	
30	0,051	0,036	
31	0,068	0,053	
M	0,030	0,001	
oK	0,048	0,017	
uK	0,020	0,000	

Tabelle 9:

Einzelergebnisse 72 Stunden nach Verbrennung von ca. 20% der Körperoberfläche mit 250° C (72/250-Gruppe).

Nummer	Fumarat (µmol/ml)	Malat (µmol/ml)	Malatdehydrogenase (mU/ml)
1	0,039	0,017	364
2	0,016	0,000	147
3	0,049	0,032	78
4	0,037	0,017	88
5	0,044	0,035	147
6	0,027	0,000	492
7	0,032	0,000	796
8	0,034	0,006	236
9	0,013	0,000	413
10	0,019	0,002	236
11	0,034	0,019	689
12	0,024	0,110	324
13	0,036	0,033	374
14	0,061	0,120	236
15	0,036	0,000	246
16	0,061	0,000	295
17	0,080	0,000	571
18	0,084	0,109	118
19	0,048	0,000	315
20	0,058	0,000	551
21	0,056	0,002	216
22	0,064	0,000	531
23	0,043	0,000	216
24	0,051	0,054	177
25	0,043	0,000	502
26	0,058	0,024	324
27	0,087	0,000	216
28	0,102	0,051	423
29	0,027	0,000	
30		0,000	
31		0,000	
M	0,043	0,000	
oK	0,058	0,019	
uK	0,034	0,000	

Tabelle 10

Zusammenfassung der Ergebnisse des U-Tests beim paarweisen Vergleich der Versuchsgruppen der Tabellen 1 - 9 mit Signifikanzangaben. Die Gruppen unterscheiden sich signifikant, d.h. $p \leq 0{,}05$, wenn $|z| > 1{,}96$ ist.

Vergleich der Gruppen	Parameter	Testgröße z	Wahrscheinlichkeit
KG und	Fumarat	0,787	$p > 0{,}05$
1/100	Malat	0,256	$p > 0{,}05$
	MDH	-3,850	$p < 0{,}001$
KG und	Fumarat	-4,198	$p < 0{,}001$
12/100	Malat	-5,179	$p < 0{,}001$
	MDH	-4,519	$p < 0{,}001$
KG und	Fumarat	-4,482	$p < 0{,}001$
36/100	Malat	-3,431	$p < 0{,}001$
	MDH	-2,858	$p < 0{,}005$
KG und	Fumarat	-0,305	$p > 0{,}05$
72/100	Malat	-1,114	$p > 0{,}05$
	MDH	0,903	$p > 0{,}05$
KG und	Fumarat	0,262	$p > 0{,}05$
1/250	Malat	3,010	$p < 0{,}005$
	MDH	-4,221	$p < 0{,}001$

Tabelle 10 Fortsetzung

Vergleich der Gruppen	Parameter	Testgröße z	Wahrscheinlichkeit
KG und	Fumarat	1,077	$p > 0,05$
12/250	Malat	1,784	$p > 0,05$
	MDH	-2,838	$p < 0,005$
KG und	Fumarat	2,709	$p < 0,01$
36/250	Malat	4,096	$p < 0,001$
	MDH	-1,366	$p > 0,05$
KG und	Fumarat	-0,035	$p > 0,05$
72/250	Malat	3,120	$p < 0,005$
	MDH	-0,477	$p > 0,05$
1/100 und	Fumarat	-0,811	$p > 0,05$
1/250	Malat	2,715	$p < 0,01$
	MDH	0,734	$p > 0,05$
12/100 und	Fumarat	4,870	$p < 0,001$
12/250	Malat	5,018	$p < 0,001$
	MDH	3,642	$p < 0,001$
36/100 und	Fumarat	5,602	$p < 0,001$
36/250	Malat	5,564	$p < 0,001$
	MDH	3,875	$p < 0,001$
72/100 und	Fumarat	0,197	$p > 0,05$
72/250	Malat	2,821	$p < 0,005$
	MDH	0,623	$p > 0,05$

VII LITERATURVERZEICHNIS

(1) AHNEFELD, F. W.: Shock following burns.
Chirurg 45, 106-110 (1974).

(2) ARTURSON, G.: Quantitative changes in capillary filtration, diffusion and permeability in experimental burns. In. WALLACE, A. B. and A. W. WILKINSON: Research in burns. 2nd International Congress, Edinburgh September 1965, pp 70 - 77. Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1966.

(3) ARTURSON, G.: Pathophysiological aspects of the burn syndrome. Acta Chir. Scand. suppl. 274 Stockholm (1961).

(4) ATKINSON, D. E.: Citrate and the citrate cycle in the regulation of energy metabolism. In: GOODWIN. T. W.: Metabolic roles of citrate. Biochemical Society Symposia Nr. 27.
London and New York: Academic Press 1968.

(5) BAUE, A. E.: Shock and metabolism.
Surg. Gynec. Obstet. 134, 276-280 (1972).

(6) BERGENTZ, S. E.: Ursachen der disseminierten intravasculären Gerinnung im Schock. In: ZIMMERMANN, W. E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und

Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30.10. - 1.11.69, pp 419-422. Stuttgart und New York: Schattauer 1970.

(7) BERGMEYER, H. U.: Methoden der enzymatischen Analyse. 2. Auflage. Weinheim/Bergstraße: Chemie GmbH 1970.

(8) BIRKE, G., L.A. CARLSON and S.O. LILJEDAHL: Plasma lipids and lipoproteins in burns. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns. 2nd International Congress, Edinburgh Sept. 1965, pp 78-86. Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1966.

(9) BIRKE, G., H. DUNER, S.O. LILJEDAHL, B. PERNOW, L.D. PLANTIN and L. TROELL: Histamine, catecholamines and adrenocortical steroids in burns. Acta Chir. Scand. 114,2, 87-97 (1958).

(10) BORYSENKO, A.O.: Influences of galascorbin on carbohydrate phosphorus metabolism in experimental burns. Ukr. Biokhirw. ZH. 44,3, 379-381 (1972).

(11) BRAASCH, D.: Erythrozytenflexibilität und Mikrozirkulation im Schock. In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30. 10. - 1. 11. 1969.

Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(12) BRANEMARK, P.J.,U. BREINE, M. JOSHI and B. URBASCHEK: Mikrovascular pathophysiology of burned tissue. Ann. N. Y. Acad. of Sci. 150, 474-494 (1968).

(13) BRANEMARK, P.J.: Pathophysiologie der Mikrozirkulation im Schock und ihre Beziehung zu metabolischen Veränderungen. In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30. 10. - 1. 11. 1969, pp 33-43.
Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(14) BUDDECKE, E.: Grundriß der Biochemie. 2. Aufl. Berlin: W. de Gruyter 1971.

(15) CALDWELL, F.T., J.Z. OSTERHOLM, N.D. SOWER and C.A. MOYER: Metabolic response to thermal trauma of normal and thyreoprivic rats at three environmental temperatures. Ann. Surg. 150, 976-988 (1959).

(16) CAMPBELL, R.C.: Statistische Methoden für Biologie und Medizin. Stuttgart: Thieme 1971.

(17) CUTHBERTSON, D.P.: Modern review of the disturbed metabolism consequent on thermal burning.

J. roy. Coll. Surg. Edinb. 15,5, 239-249 (1970).

(18) CURREI, R.W., K. EURENIUS and B.A. PRUITT: A study of coagulation factors in the thermally injured patient. In: MATTER, P., T.L. BARCLAY and Z. KONICKOVA: Research in burns. 3rd intern. Congress Praha 1970, pp 594-596.
Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971.

(19) DAVIES, J.W.L.: The metabolism of fibrinogen in patients with burns. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns. 2nd International Congress, Edinburgh Sept. 1965, pp 87-91.
Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1966.

(20) DOBRYNINA, V.J., A.S. RAZIN and K.E. FRIDMAN: Effect of a thermic burn of the skin on isoenzymatic spectrum of lactic dehydrogenase in various rat tissues. Patol. fiz. eks. ter. 10, 24-28 (1974).

(21) DOLECEK, R., M. BUSE and D. KUPERMINC: Insulin and growth hormone levels in plasma of patients with burns. Cas. Lek. Ces. 108, 1520-1521 (1969).

(22) DOLECEK, R., D. BURYSKOVA, M. BUSE, Z. KONICKOVA, D. KUPERMINC, W. MAHAFFEY and M. ZADAVA: Metabolic and morphologic response after burns: Impairement of

energy metabolism and therapeutic possibilities. In: MATTER, B., T. BARCLAY and Z. KONICKOVA: Research in burns. 3rd intern. Congress Praha 1970, pp 535-542. Bern, Stuttgart, Wien: Huber 1971.

(23) DOLECEK, R. and W. MAHAFFEY: The uncoupling phenomenon and metabolic blocks after burns. - Acta Chir. plast. 12,4, 217-222 (1970).

(24) DOLECEK, R., L. ENDRYAS and J. KALINA: The metabolic response after burns. Therapeutic implications. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns. 2nd International Congress Edinburgh Sept. 1970, pp 120-131. Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1966.

(25) DOMRES, B.: Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels nach experimentellem Verbrennungstrauma. Habilitationsschr. Tübingen (in Vorbereitung).

(26) DOMRES, B., W.HELLER, L. KOSLOWSKI, G. LÄCHELT, K.H. SCHMIDT, E. BEGLAU and R. HETTICH: The changes in carbohydrate metabolism after experimental burning. 4. Congreso Internacional De Quemadures 16. - 21. Sept. 1974, Buenos Aires. (vervielfältigtes Manuskr.).

(27) ELST, van der, E.: Historical aspects of the treat-

ment of burns. In: LORTHIOIR, J.: Physiopathologie et traitement des brûlures. Bruxelles: Presses academiques européennes 1964.

(28) EVANS, A. J.: General management of servere burns. In: LORTHIOIR, J.: Physiopathologie et traitement des brûlures, pp 24-57. Bruxelles: Presses academiques européenes 1964.

(29) FÖRSTER, H. und H. MEHNERT: Kohlenhydratstoffwechsel. In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. 2. Auflage, pp 34-92. Stuttgart: Thieme 1973.

(30) FOX, C. L.: Betrachtungen über den Schock bei Verbrennungen. In: ZIMMERMANN, W. E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30.10.-1.11.69, pp 247-259. Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(31) GANONG, W. F.: Medizinische Physiologie Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1972

(32) GARLAND, P. B.: Control of citrate synthesis in mitochondria. In: GOODWIN, T. W.: Metabolic Roles of Citrate. Biochemical Society Symposia Nr. 27, 1967 pp 41-60. London and New York: Academic Press 1968.

(33) GUEST, M. M. and T. P. BOND: Release of thromboplastin after thermal injury. Ann. N. Y. Acad. Sci. 150, 528-536 (1968).

(34) HARDAWAY, R. M.: Gerinnungsfaktoren im Schock. In: ZIMMERMANN, W. E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30.10. - 1.11.69, pp 423-426. Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(35) HAUSDÖRFER, J., W. HELLER und JUNGER: Das Verhalten des Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsels im Schock nach experimentellen Schädelhirntraumen. Chir. Forum 1974 für exp. und klin. Forschung. Langenbecks Arch. klin. Chir., Suppl. 1974, pp 275-278. 91. Kongress der dtschen Ges. f. Chir. München 1974. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1974.

(36) HELLER, W., BAUER und B. DOMRES: The changes of fat metabolism after experimental burning. The 12th World Congress of the International Society for Fat Research. Milano 4. Sept. 1974. (Vervielfältigtes Manuskript).

(37) HETTICH, R.: Wissenschaftliche Veranstaltungen der medizinischen Fachbereiche der Universität Tübingen am 17.11.75. Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Tübingen, Dir. Prof. Dr. L. Koslowski.

Mikrozirkulationstörungen nach Verbrennung. (Vervielfältigtes Manuskript).

(38) HEY, D., U. BUDINGER und H. G. LASCH: Verbrauchskoagulopathie beim Verbrennungsschock. Verh. Dtsch. Ges. f. Inn. Med. 75, 481-484 (1969).

(39) HINTON, P., S. LITTLEJOHN, S.P. ALLISON and J. LLOYD: Insulin and glucose to reduce catabolic response to injury in burned patients. Lancet 1971 I, 767-769.

(40) HORPACSY, G.: Die lysosomalen Enzyme im Schock. Schock-Report.

(41) HÜBNER, G., C. VOSS und N. HARTMANN: Zur Physiologie und Pathophysiologie der Ketonkörper. I. Mitteilung: Bildung der Ketonkörper, ihre Rolle im Stoffwechsel sowie Methoden zu ihrer Bestimmung im Blut und Urin. Z. ges. inn. Med. 29,2, 45-51 (1974).

(42) KARLSON, P.: Kurzes Lehrburch der Biochemie. 8. Auflage. Stuttgart: Thime 1972.

(43) KEIDEL, W.D.: Kurzgefasstes Lehrbuch der Physiologie. 3. Auflage. Stuttgart: Thieme 1973.

(44) KOSLOWSKI, L. Die Pathophysiologie der Verbrennungs-

krankheit im Lichte neuer Forschungsergebnisse.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 329, 880-888 (1971).

(45) KOSLOWSKI, L.: Proteolysis in burns. In: LORTHIOIR, J.: Physiopathologie et traitement des brûlures. Bruxelles: Presses academiques européennes 1964.

(46) KOSLOWSKI, L.: Zur Pathophysiologie und Allgemeinbehandlung schwerer Verbrennungen - neuere Einsichten und Erfahrungen. Chirurg 41, 385-390 (1970).

(47) KUKRAL, J.C. and W.C. SHOEMAKER: The metabolic sequelae of burn trauma. Surg. Clin. N. Amer. 50,6, 1211-1216 (1970).

(48) KUHNLE, P.: Die Substrate des Citronesäurecyclus bei ACD- und CPD-stabilisierten Vollblutkonserven als Parameter für die Alterung der Konserve.
Med. Diss. Tübingen 1976.

(49) LAING, J.E. and G.M.G. BARTON: Serum enzyme levels in burned patients. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in Burns. 2nd International Congress, Edinburgh Sept. 1965, pp 98-103.
Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1966.

(50) LEHNINGER, A.L.: Biochemie. Weinheim/Bergstraße:

Chemie 1975.

(51) LOEW, D. und K. MENG: Blutchemische Veränderungen und Mortalität beim standartisierten Verbrühungsschock der Ratte. Langenbecks Arch. klin. Chir. 335, 321-330 (1974).

(52) LUENI, C.B., M. ALLGÖWER, V. EPPENBERGER, K.E. STAEDTLER and G.A. SCHOENENBERGER: Physico-chemical characterisation of a toxic lipoprotein produced by heat in mouse skin. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns. 2nd International Congress, Edinburgh Sept. 1964, pp 471-474.
Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1966.

(53) MIGONE, L.: Metabolische Aspekte des Schocks. In: BOCK, K.D.: Schock: Pathogenesis and therapy, pp 85-104. Berlin, New York: Springer 1962.

(54) POLLERT, B.: Verhalten von Citrat, Isocitrat, alpha-Ketoglutarat und Isocitratdehydrogenase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100° C und 250° C. Med. Diss. Tübingen (In Vorbereitung).

(55) POPENENKOVA, Z.A. and E.V. GUSEVA: Changes in the content of adrenalin, noradrenalin, serotonin, and histamine in the blood and organs of rats with thermal

burns of the skin in different degrees. Bull. exp. biol. and med., pp 611-614. New York (1971).

(56) RAPOPORT, S.M.: Medizinische Biochemie. 5. Auflage, VEB Volk und Gesundheit: 1969.

(57) RICHTERICH, R.: Enzymstoffwechsel. In: SIEGENTHALER, W.: Klinische Pathophysiologie. 2. Auflage, pp 169-188. Stuttgart: Thieme 1973.

(58) ROBB, H.J.: Dynamics of the microcirculation during a burn. Arch. Surg. 94, 776-780 (1967).

(59) ROE, C.F.: Evaporative water loss in third degree burns. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns. 2nd International Congress, Edinburgh Sept. 1965, pp 178-183.
Edinburgh and London: Livingstone 1966.

(60) ROZIN, R. and H.S. SOCOTT: Metabolic effects of human growth hormone following burns. In: WALLACE, A.B. and A.W. WILKINSON: Research in burns. 2nd International Congress, Edinburgh Sept. 1965, pp 132-146.
Edinburgh and London: Livingstone Ltd. 1966.

(61) ROSENTHAL: Substances released from the skin following thermal injury. Surgery 46,1 (1959).

(62) RUSH, F. jr.: Shock and metabolism. Surg. Gynec. Obstet. 138, 215-217 (1974).

(63) SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden. Berlin, Heidelberg, New York: Springer 1968.

(64) SCHICK, G.: Verhalten von beta - Hydroxybutyrat, Acetacetat und der Serumcholinesterase nach tierexperimenteller Verbrennung mit 100° C und 250° C. Med. Diss. Tübingen 1975.

(65) SCHMIDT, K.H.: Wissenschaftliche Veranstaltungen der medizinischen Fachbereiche der Universität Tübingen am 17.11.75. Aus der Chirurgischen Universitätsklinik, Dir. Prof. Dr. L. KOSLOWSKI. Veränderungen der chemischen Zusammensetzung und der molekularen Struktur der Haut unter der Einwirkung thermischer Energie. (Vervielfältigtes Manuskript).

(66) SCHÖNBACH, G.: Mikrozirkulatorische Veränderungen bei verschiedenen Schockformen. In: ZIMMERMANN W.E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30.10. - 1.11.69, pp 67-74. Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(67) SCHOENENBERGER, G. und K. STÄDTLER: Verbrennungs-

krankheit - Toxinwirkung oder Infektionsfolge? Chirurg 45,1, 20-28 (1974).

(68) SCHULTIS, K.: Veränderungen im Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel nach Operationen und Traumata. Habilitationsschr. Gießen (1970).

(69) SCHUMER, W.D.: Localisation of the energy pathway block in shock. Surgery 64,1, 55-59 (1968).

(70) SCHUMER, W. and J. KUKRAL: Metabolism of shock. Surgery 63,1, 630-631 (1968).

(71) SOMMERKAMP, H: Veränderungen des Säure-Basenhaushaltes im Schock. In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30.10. - 1.11.69, pp 207-212.
Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(72) STONER, H.B.: Effekte eines Traumas auf die Kontrolle des Energiestoffwechsels. In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30.10. - 1.11.69.
Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(73) THRELFALL, C.J.: Intermediary carbohydrate metabolism in injured rat liver in relation to heat production. in: POTTER, R. and J. KNIGHT: Energy metabolism in trauma, pp 127-143.
A Ciba Foundation Symposium. London: Churchill 1970.

(74) ULMER, W.T.: Lungenfuktion im Schock. In: ZIMMERMANN, W.E. und J. STAIB: Schock - Stoffwechselveränderungen und Therapie. Internationales Symposium Freiburg i.Br. 30.10. - 1.11.69, pp 93-100.
Stuttgart, New York: Schattauer 1970.

(75) VERAGUT, U.P.: Metabolische Veränderungen im Schock. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 77, 1239-1243 (1971).

(76) WILMORE, D.W., C.A. LINDSEY, J.A. MOYLAN, G.R. FALOONA, B.A. PRUITT and R.H. UNGER: Hyperglucagonaemia after burns. Lancet 1974 I, 73-75 (1974).

(77) WISE, L., H.W. MARGRAF and W.F. BALLINGER: Adrenal cortical function in severe burns. Arch. Surg. 105,2, 213-220 (1972).

(78) ZAETS, T.L. and J.M. NOSOVA: Enzyme activity in the organs of animals with burn shock. Bull. exp. biol. med. 75, 1179-1180 (1973).

(79) ZIEGLER, C. und G. DRESSLER: Die Pathophysiologie und Pathobiochemie der Verbrennungskrankheit. Zschr. Ärztl. Fortbild. 65,2, 62-67 (1971).

(80) ZIMMERMANN, W.E.: Intravascular aggregation and slowing down of the blood circulation in the capillary network in severe burns and its importance during shock. In: J. LORTHIOIR: Physiopathologie et traitement des brûlures, pp 430-434. Bruxelles: Presses academiques européennes 1964.

(81) ZIMMERMANN, W.E.: Acidosis in severe burns. Ann. New York Acad. Scienc. 150, 548-603 (1968).

Herrn Prof. Dr. W. Heller danke ich für die Überlassung des Themas, für die Bereitstellung eines Arbeitsplatzes im Labor sowie seine guten Ratschläge bei der Druchführung der Laborversuche und der Abfassung der Arbeit.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. B. Domres, der durch seine beispielhalte und unermüdliche Betreuung wesentlich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen hat.

Nicht zuletzt möchte ich mich bei Herrn Mathematiker G. Schubring vom Zentrum für Datenverarbeitung der Universität Tübingen für die Durchführung der statistischen Berechnungen und seine diesbezügliche Beratung bedanken.

L E B E N S L A U F

Am 21. Januar 1952 wurde ich, Karl-Martin R ö s c h , als Sohn des Geflügelzüchters Karl Rösch und der Gretel Rösch geb. Bub in Ohmden geboren.

Von 1959 bis 1963 besuchte ich die Grundschule in Ohmden.

Im Frühjahr 1963 trat ich in das Gymnasium in Kirchheim unter Teck ein, wo ich am 21. Juni 1971 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1971/72 begann ich das Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität in Tübingen. Dort bestand ich 1972 die naturwissenschaftliche und 1974 die Ärztliche Vorprüfung.

Es folgten im März 1975 der erste und im März 1977 der zweite Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Den praktischen Teil der Ausbildung (Internatsjahr) absolvierte ich im Kreiskrankenhaus Reutlingen von Mai 1977 bis März 1978. Am 28. April 1978 habe ich das Studium mit dem dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgeschlossen.